FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 932

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel GIRARD

Interne à l'Hôpital Psychiatrique de Sotteville-lès-Rouen (Seine-Maritime)

Né le 30 Avril 1935, au Mans (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 1962

ETUDE CLINIQUE DE L'ACTIVITE NEUROLEPTIQUE DE LA THIORIDAZINE

Président : M. DELAY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel GIRARD

Interne à l'Hôpital Psychiatrique de Sotteville-lès-Rouen (Seine-Maritime)

Né le 30 Avril 1935, au Mans (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 1962

ETUDE CLINIQUE DE L'ACTIVITE NEUROLEPTIQUE DE LA THIORIDAZINE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : M. DELAY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1er ASSESSEUR : Jean VERNE — 2e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	Redon (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	Mouquin (M.)
Cliniques chirurgicales : *Beaujon* : Lortat-Jacob (J.-L.) — *Cochin* : Léger (L.) — *Hôtel-Dieu* : Patel (J.) — *Pitié* : Cordier (G.) — *Saint-Antoine* : Gosset (J.) — *Salpêtrière* : Sicard (A.) — *Tenon* : Olivier (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	Gaudart d'Allaines (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	Mathey (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	Funck-Brentano (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	Degos (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Cathala (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	Delay (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	Hamburger (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
Cliniques médicales : *Boucicaut* : Lenègre (J.) — *Broussais* : Soulié (P.) — *Cochin* : Justin-Besançon (L.) ; Brouet (G.) — *Hôtel-Dieu* : Bariéty (M.) — *Lariboisière* : Sèze (S. de) — *Pitié* : Dreyfus (G.) — *Saint-Antoine* : Kourilsky (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	Gennes (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	Garcin (R.)
Cliniques obstétricales : *Baudelocque* : Lacomme (M.) — *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	Roux (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique toxicologique	Gaultier (M.)
Clinique traumatologique	Padovani (P.)
Séméiologie médicale	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Clinique urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)

b) Professeurs a titre personnel :

Médecine	Bour (H.), Lhermitte (F.), Pequignot (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :
MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Olivier (G.).

Anatomie pathologique :
Mlle Gauthier-Villars (P.), *pr. s. ch.* ; MM. Abelanet (R.); Busser (F.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *m. conf.* ; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie :
MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie :
MM. Barbier (P.); Christol (D.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale :
MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Kruh (J.); Jérome (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Carcinologie :
MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Dermato-Syphiligraphie :
MM. Civatte (J.); Duperrat (B.).

Electro-Radiologie :
M. Ledoux-Lebard (G.).

Hématologie :
MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie :
MM. Coujard (R.), *pr. s. ch.* ; Marois (M.); Racadot (J.).

Hydrologie :
MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène :
MM. Boyer (J.), *pr. s. ch.* ; Blancher (G.); Mlle Corre-Hurst (L.); M. Sapin-Jaloustre (H.).

Maladies infectieuses :
MM. Bastin (R.); Dupont (V.).

Médecine légale :
MM. Derobert (L.), *pr. s. ch.* ; Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.).

Médecine du travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Obstétrique :
MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Morin (P.); Musset (R.); Robey (M.); Senèze (J.); Sureau (C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie :
MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie :
MM. Judet (R.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.).

Oto-rhino-laryngologie :
MM. Debain (J.); Pialoux (P.).

Parasitologie :
MM. Golvan (Y.); Lapierre (J.).

Pathologie chirurgicale :
MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Cauchoix (J.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dubost (Ch.); Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Lévêque (B.); Loygue (J.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Robert (H.); Thomeret (G.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.).

Pathologie expérimentale :
MM. Benhamou (J.-P.); Berthaux (P.); Boivin (P.); Crosnier (J.); Hartmann (L.); Lœper (J.); Maurice (J.); Mikol (Cl.); Richet (G.).

Pathologie médicale :
MM. Aussannaire (M.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y.); Bricaire (H.); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Laroche (Cl.); Lesobre (R.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nick (J.); Royer (P.); Tourneur (R.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture :
MM. Joseph (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Mande (R.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rossier (A.); Vialatte (J.).

Pharmacologie :
MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie :
MM. Barres (G.); Dejours (P.); Durand (J.); Girard, *m. conf.* ; Hugelin (A.); Scherrer (J.).

Physique médicale :
MM. Chanteur (J.); Gougerot (L.), *m. conf., pr. s. ch.* ; Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-Cl.); Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie :
MM. KREIS (B.); MEYER (A.); RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.); FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.), *m. conf. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.); MARCHE (J.).

Urologie :
MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.), *pr. s. ch.*; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie . . . . . M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale . . . . . M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538112_0076

A MA GRAND-MÈRE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A Monsieur le Professeur Jean DELAY

Professeur de Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine
Directeur de l'Institut de Psychologie
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur P.-E. HUGUET

Ancien Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Dans le Service duquel nous avons pu mener ce travail à bien.

En témoignage de notre reconnaissance pour les judicieux conseils dont il a bien voulu nous éclairer et l'aimable accueil qu'il a toujours bien voulu nous réserver.

A la Mémoire

de Mademoiselle le Docteur T. OWSIANIK

Ancienne Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine
Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

A Monsieur le Docteur P. BORENSTEIN

Ancien Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine
Médecin des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Dont nous avons été l'interne et qui nous ont fait bénéficier d'un enseignement précieux.

En témoignage de reconnaissance respectueuse.

A NOS MAITRES
DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DE SOTTEVILLE

Madame le Docteur G. AMADO-HAGUENAUER

Madame le Docteur M. DEMAY-LAULAN

Monsieur le Docteur J. BROCHERIOU

Monsieur le Docteur A. CORRE

Monsieur le Docteur J. DEMAY

Monsieur le Docteur A. DUPONT

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

En témoignage de notre respectueux attachement.

INTRODUCTION

C'est en mai 1952 que le Professeur DELAY et ses collaborateurs publiaient [17] les premiers résultats, en thérapeutique psychiatrique, de l'administration isolée, prolongée et continue de chlorpromazine. Avec ce travail s'ouvrait une ère nouvelle pour la thérapeutique psychiatrique qui, depuis une dizaine d'années, s'est principalement orientée vers la psycho-pharmacologie.

La médication neuroleptique n'a cessé, pendant cette période, de s'enrichir de nouveaux éléments dont la série des dérivés phénothiaziniques représente, encore actuellement, le contingent principal. On peut être dérouté devant cet apport de produits nouveaux dont les indications restent relativement vagues et mal individualisées. Les champs d'activité des uns et des autres se recouvrent plus ou moins largement, les domaines spécifiques de leur emploi demeurent imprécis. Les données de la psycho-pharmacologie et de l'électro-physiologie ouvrent plus de directions de recherches qu'elles n'apportent de certitudes sur les mécanismes physio-pathologiques mis en jeu. En fait, nos connaissances sont encore pour une grande part au stade empirique.

L'intérêt de l'étude clinique de dérivés nouveaux et de leur activité thérapeutique n'est cependant pas niable ; il s'inscrit surtout pour nous dans une double perspective :

1° Elargissement de l'éventail thérapeutique. Si la grande majorité des troubles mentaux récents est accessible aux neuroleptiques, nombre de cas chroniques se montrent rebelles, qui peuvent être sensibles à des produits nouveaux.

2° Minimisation des effets secondaires. L'action positive de la plupart des substances neuroleptiques s'accompagne d'inconvénients toujours importuns, souvent désagréables, parfois même insurmontables, qui représentent un handicap plus ou moins sévère à la réadaptation. La recherche de la drogue qui, avec une activité thérapeutique suffisante, offre la meilleure tolérance, doit être un objectif majeur.

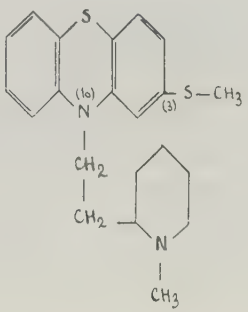
Activité dans une bonne proportion de cas jusqu'ici rebelles, tolérance très satisfaisante, telles sont les qualités qui nous ont paru dignes d'être soulignées à l'occasion de l'essai clinique d'un dérivé de la phénothiazine : la thioridazine *. Ce sont les éléments de cette enquête clinique, poursuivie pendant un an, que nous nous efforcerons de rapporter ici.

(*) Melleril (Laboratoires SANDOZ).

RAPPEL CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

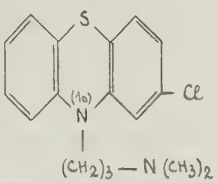
CLASSIFICATION CHIMIQUE

La thioridazine (dénomination commune internationale) ou 3-méthyl-mercapto-10 - (2' - (N-méthyl-pipéridyl- [2"]) - éthyl - [1']) - phénothiazine, répond à la formule développée :



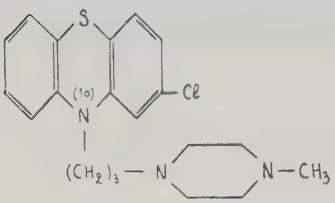
Parmi les dérivés neuroleptiques de la phénothiazine, la thioridazine est le premier représentant introduit en France de la série des phénothiazines pipéridinées, qui se distinguent, par la présence du noyau pipéridinique dans la chaîne latérale en 10, des deux autres séries actuellement connues :

— celle des dérivés dont la chaîne latérale est identique à celle de la chlorpromazine, ou voisine :

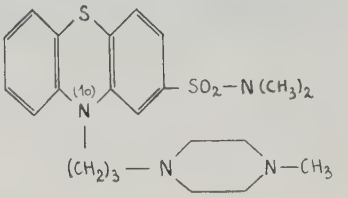


CHLORPROMAZINE

— celle des phénothiazines pipérazinées, comportant un noyau pipérazinique dans la chaîne latérale, dont les deux principaux représentants sont la prochlorpémazine et la thiopropérazine :



PROCHLORPÉMAZINE



THIOPROPÉRAZINE

Comme phénothiazine pipéridinée, la thioridazine s'individualise enfin par la substitution en 3 d'un reste thio-méthylique.

TOXICITÉ

Les premiers essais, rapportés par M. Rémy [40], ont montré que la toxicité de la thioridazine était plus faible que celle de la chlorpromazine : en expérimentation aiguë, chez le rat, la DL 50 est de 71 mg/kg par voie veineuse (chlorpromazine : 38 mg/kg) et de 1.060 mg/kg *per os* (chlorpromazine : 210 mg/kg).

Boissier et coll. [6] confirment cette notion, avec les chiffres suivants, chez la souris :

— DL 50 i.v. : 36,5 mg/kg (chlorpromazine : 32,8 mg/kg);

— DL 50 *per os* : 206,25 mg/kg (chlorpromazine : 157,5 mg/kg).

En expérimentation chronique, une dose quotidienne de 10 mg/kg *per os* pendant 460 jours s'est révélée sans action toxique, cliniquement et histologiquement, sur un lot de rats [40].

PHARMACODYNAMIE

L'étude pharmacologique de la thioridazine a été faite par Taeschler et coll. [45, 46, 47] et par Boissier et coll. [5, 6].

Ces auteurs soulignent que la thioridazine exerce des effets adrénolytiques et sympatholytiques plus faibles que ceux des principales phénothiazines, avec des effets parasympatholytiques plus marqués, bien que modérés [6]. Elle est capable d'inhiber la formation de l'ulcère gastrique expérimental par ligature du pylore chez le rat [45].

Mais ce sont les tests d'activité proprement neuroleptique qui ont donné lieu aux études les plus intéressantes.

Comme l'expose Boissier [4], les neuroleptiques posent au pharmacologue des problèmes nouveaux, complexes et difficiles. On a proposé une multitude de tests divers destinés à l'étude pharmacologique des neuroleptiques, mais, comme le rappellent Lambert et Revol [34], il n'existe encore, à l'heure actuelle, aucun test que l'on puisse considérer comme absolument spécifique de l'activité neuroleptique (même la disparition de l'agressivité du poisson combattant ou l'action sur les souris tournantes IDPN demandent à être interprétées).

Au total, il est nécessaire de mettre en œuvre toute une série de tests pour conclure valablement sur l'activité neuroleptique d'une substance nouvelle.

Plus qu'aux tests mixtes, il semblait intéressant de s'adresser d'une part à des tests reflétant l'effet sédatif (diminution de la motilité spontanée, de l'hyperactivité provoquée, tests de la tige tournante et de la traction, potentialisation de la narcose barbiturique...) et de mesurer, d'autre part, l'activité cataleptisante, ainsi que l'effet anti-apomorphine généralement parallèle.

D'autre part, S. Courvoisier [8, 9], qui a été la première à se servir des animaux conditionnés pour l'étude des neuroleptiques, a décrit une méthode intéressante, possédant une certaine spécificité, qui utilise le rat conditionné. A dose adéquate, les neuroleptiques inhibent le réflexe conditionné de fuite (en réponse au stimulus conditionnel auditif, le rat grimpe normalement le long d'une tige pendue au centre de la cage) sans inhiber le réflexe inconditionné (déclenché par un choc électrique transmis par le plancher de la cage). Selon Taeschler et coll. [46], l'activité dans ce test est parallèle à l'action cataleptisante, la dose nécessaire pour provoquer la catalepsie étant environ trois fois supérieure à celle qui permet l'inhibition du réflexe conditionné.

S'il semble que la première série de tests permette de prévoir dans une certaine mesure l'action sédative du produit en thérapeutique, il paraît admis maintenant que l'activité cataleptisante chez l'animal peut être mise en parallèle avec la fréquence des manifestations extrapyramidales des neuroleptiques chez l'homme [5].

* *

L'expérimentation de la thioridazine à l'aide de tests de ces deux types a montré qu'elle n'exerçait qu'une activité faible par rapport aux neuroleptiques classiques, en particulier la chlorpromazine (cf. *Tableau I*, p. 18).

Si la faible activité cataleptisante de la thioridazine concordait avec son incidence extra-pyramidale très réduite, les résultats aux autres tests ne paraissaient pas en rapport avec l'indéniable activité thérapeutique décrite par les premières publications cliniques.

Ce divorce apparent a incité les expérimentateurs à rechercher un moyen nouveau d'étude de neuroleptiques doués de propriétés sédatives et cataleptisantes faibles et pourtant actifs en clinique humaine. Là encore, comme il est fréquent en psycho-pharmacologie — DELAY et DENIKER le soulignent [13] —, la clinique précède le laboratoire.

Reprenant le test du réflexe de fuite, TAESCHLER et coll. [45, 46, 47] ont montré que le rat entraîné présente, dès qu'il est placé dans la cage d'expérience, une attitude de « tension émotionnelle » (poil hérissé, dos rond, etc.) qui s'accompagne de manifestations neuro-végétatives, parmi lesquelles l'augmentation de la défécation est aisément mesurable.

Les neuroleptiques inhibent ces manifestations émotionnelles, sans qu'on puisse trouver de relation entre cette action et l'effet inhibiteur du réflexe de fuite (donc également l'effet cataleptisant). Par contre, il semble qu'il existe une proportionnalité directe entre les doses des phénothiazines inhibant la défécation émotionnelle et leur posologie moyenne en thérapeutique psychiatrique.

La thioridazine possède, à ce test, une activité identique à celle de la chlorpromazine, comme on peut le constater dans le tableau ci-dessous dont les chiffres, empruntés à BOISSIER [5], expriment l'activité de la thioridazine comparée à celle de la chlorpromazine prise comme standard, dans quelques tests pharmacologiques :

Tableau I

	Chlorpromazine	*Thioridazine*
Activité cataleptisante ...	100	10
Potentialisation de la narcose au mébubarbital ..	100	30
Test de la traction	100	50
Inhibition des réactions émotionnelles	100	100

Les données pharmacologiques laisseraient donc présager une activité thérapeutique de la thioridazine comparable à celle de la chlorpromazine (avec une composante sédative moindre), mais une incidence extra-pyramidale dix fois plus faible.

HISTORIQUE
PREMIERES PUBLICATIONS

La thioridazine a été introduite en thérapeutique dès 1956 par M. Rémy, en Suisse [40]. Poursuivant, depuis 1954, l'expérimentation de diverses phénothiazines pipéridinées, il avait dû rejeter deux premiers dérivés halogénés qui s'étaient révélés susceptibles de provoquer des rétinopathies pigmentaires. Parmi quatre dérivés nouveaux non halogénés, c'est finalement la thioridazine qu'il retînt comme la plus intéressante.

Il publie, en 1958, les résultats de dix-huit mois de traitement par ce médicament, chez 152 malades psychotiques, en majorité des cas chroniques, rebelles aux traitements antérieurs, y compris l'insulinothérapie et la sismothérapie [40]. Aux doses moyennes de 150-400 mg par jour, sans dépasser 600 mg, il constate 119 améliorations (78 %), soulignant que ce résultat est comparable à celui qu'il a obtenu avec la chlorpromazine (76 % d'améliorations chez 156 malades).

Les cas se répartissent comme suit (*Tableau II*).

Tableau II

Affections	*Nombre de cas*	*Améliorations*
Schizophrénies	94	73 (78 %)
Psychoses maniaco-dépressives	5	4
Oligophrénies avec éréthisme	29	25 (86 %)
Troubles constitutionnels	17	12 (71 %)
Epilepsies	5	4
Syndromes psycho-organiques	1	0
Délires de persécution	1	1
Total :	152	119 (78 %)

L'auteur insiste sur l'efficacité supérieure à celle de la chlorpromazine dans les états d'excitation avec agitation et délire (79 % de succès contre 64 % avec la chlorpromazine) et surtout dans les états dépressifs avec négativisme (87 % de succès, chlorpromazine 41 %).

Il souligne l'excellente tolérance du produit et, tout particulièrement, l'absence complète de signes de parkinsonisme chez ses malades.

* *

La thioridazine est simultanément essayée aux U.S.A. où paraissent, en 1958, les travaux de Fleeson et coll. [22] et surtout de Kinross-Wright [30], dont l'étude porte sur 198 cas, dont 150 hospitalisés, et qui, utilisant de fortes doses, obtient des améliorations dans les proportions suivantes :

— *Psychoses aiguës* (maximum : 2.000 mg/j — optimum : 1.200-1.600 mg/j — entretien : 200-600 mg/j) ..... 83 %

— *Psychoses chroniques* (maximum : 2.400 mg/j — optimum : 1.200-2.000 mg/j — entretien : 300-800 mg/j) . 68 %

— *Névroses* (maximum : 1.600 mg/j — optimum : 100-400 mg/j — entretien : 75-400 mg/j) ..... 57 %

Il observe que la thioridazine peut être efficace et bien tolérée lorsque d'autres neuroleptiques doivent être abandonnés par suite de manifestations extra-pyramidales.

* *

En France, dès le début de 1959, Delay et coll. [19] publient les résultats d'une première expérimentation chez 35 malades psychotiques de sexe féminin, à des doses allant de 100 à 500 mg/jour, pendant trois semaines à quatre mois.

Ils observent 5 guérisons (+++), 8 améliorations franches (++), 6 améliorations légères (+), 16 résultats nuls (0), répartis comme suit (*Tableau III*).

Ils expriment l'opinion que

« la thioridazine semble avoir une action qualitativement et quantitativement voisine de celle de la chlorpromazine »

et que

« il faut surtout souligner la bonne tolérance due au peu d'intensité des effets subjectifs ».

Tableau III

Diagnostic	*Nombre de cas*	*Résultats*			
		+++	++	+	0
PSYCHOSES AIGUES :					
— Manie	6	2	1	1	2
— Mélancolie	3		1		2
— Bouffée délirante ...	6	3	3		
PSYCHOSES CHRONIQUES :					
— Hébéphrénie	4		1		3
— Délire paranoïde ...	9		1	4	4
— Délire chronique ...	7		1	1	5
Total :	35	5	8	6	16

Au point de vue théorique, ils insistent sur la fréquence et l'importance de la galactorrhée et sur l'observation, chez 2 malades traitées à dose importante et prolongée, d'un syndrome extra-pyramidal net, qui n'avait pas encore été constaté avec la thioridazine et qui permet de la classer parmi les neuroleptiques.

L'essai chez 3 malades d'une forme injectable par voie intra-musculaire révèle une très mauvaise tolérance locale, qui oblige à interrompre les injections dans 2 cas.

* *

Depuis 1959, les publications concernant l'utilisation clinique de la thioridazine se sont multipliées dans le monde entier. Nous serons amené à en citer un certain nombre au fur et à mesure de notre exposé.

ETUDE CLINIQUE
DONNEES D'ENSEMBLE

Pour notre part, nous avons traité par la thioridazine, de février 1961 à mars 1962, 146 malades de sexe féminin. Notre recul d'appréciation est donc supérieur à un an.

La très grande majorité (143) de ces malades étaient hospitalisées dans le service lorsque le traitement a été entrepris. 74 d'entre elles ont pu sortir dans la période considérée, parmi lesquelles 40 ont été suivies en « post-cure ». (A titre purement indicatif, pour une population moyenne de 200 à 220 malades, le mouvement pour l'année 1961 a été, dans le service, de 326 entrées, 304 sorties et 30 décès.) Une de nos malades est décédée, à soixante-dix-huit ans, d'insuffisance cardiaque sénile.

Les 3 dernières malades, traitées de façon ambulatoire, avaient été antérieurement hospitalisées dans le service et étaient suivies, à ce titre, au dispensaire d'hygiène mentale.

Sauf exception, nous n'avons pas tenu compte du mode d'hospitalisation (service libre, placement volontaire, placement d'office) qui, particulièrement à l'Hôpital Psychiatrique de Sotteville-lès-Rouen, est le plus souvent dû aux aléas administratifs et n'entraîne en tout cas aucune différenciation dans les conditions de traitement.

La durée du traitement par thioridazine va de 8 à 386 jours, en moyenne 173 jours. Les âges se répartissent de 17 à 86 ans, l'âge moyen étant de 43 ans.

PRÉSENTATION DE LA THIORIDAZINE

La thioridazine est actuellement présentée pour la voie buccale.

Nous avons utilisé surtout la forme dragées à 50 mg, dans quelques cas les dragées à 10 mg.

Depuis peu est commercialisée une forme solution à 4 % (5 ml = 150 gouttes = 200 mg de thioridazine), commode pour la prescription de fortes doses, mais dont l'amertume, difficilement masquée par le sirop d'E.O.A., est souvent rebutante.

Aussi nous paraît-il souhaitable de pouvoir disposer de dragées dosées à 100 mg, tant pour l'administration de fortes doses en traitement d'attaque que pour la commodité des traitements d'entretien, pour lesquels la prise vespérale est fréquemment de 100-200 mg ou même plus.

Il n'existe pas pour le moment de présentation pour la voie parentérale, la première forme injectable essayée par Delay et coll. [19] ayant été mal tolérée. L'absence de cette forme ne nous a d'ailleurs qu'exceptionnellement gêné, les cas que nous considérons comme les meilleures indications de la thioridazine ne réclamant pas habituellement la voie parentérale.

UTILISATION ET POSOLOGIE

Nous n'avons pas cru devoir adopter un schéma rigide de traitement et nous n'avons pas hésité à associer toute médication, neuroleptique ou autre, qui nous parût utile à l'obtention plus rapide d'un meilleur résultat. Cette attitude, que nous croyons justifiée par l'intérêt prévalent des malades, rend sans doute plus difficile l'appréciation, que nous nous sommes efforcé de faire par ailleurs, du rôle exact de la thioridazine dans l'amélioration. Cette analyse a cependant été facilitée par l'observation d'un nombre important de malades traitées par thioridazine seule.

La thioridazine a, selon la dose, été répartie en une à quatre prises, trois le plus souvent, la prise vespérale étant habituellement plus forte, comme il est généralement conseillé pour la plupart des neuroleptiques.

La dose quotidienne administrée à nos malades a varié de 20 mg à 1 g.

Cette dernière et importante posologie n'a été atteinte que dans 4 cas, en traitement d'attaque de 5 à 25 jours dans 3 cas (dont 2 échecs), en traitement prolongé (109 jours) chez une grande oligophrène obèse dont l'agitation est rebelle à tout traitement et pour laquelle nous avons également enregistré un échec de la thioridazine (parfaitement supportée d'ailleurs).

En moyenne, et avec des variations individuelles parfois importantes, nous avons fixé notre posologie :

— dans les psychoses aiguës, à 300 mg pour le traitement d'attaque et 200 mg pour le traitement d'entretien ;

— dans les psychoses chroniques, 300 à 400 mg au début pour établir le traitement d'entretien par une diminution prudente et progressive de la dose.

Deux exceptions :

— pour les états schizophréniques, les doses respectivement de 600 et 400 mg nous ont paru souvent minimales ;

— les états dont le symptôme principal est constitué par l'excitation, quels que soient les autres éléments du tableau clinique, qu'il s'agisse de syndromes aigus ou d'épisodes évolutifs de psychoses chroniques, nécessitent de façon plus ou moins prolongée des doses beaucoup plus importantes de thioridazine (400 mg à 1 g), lorsque celle-ci est employée seule ou comme traitement principal.

Dans l'ensemble, ces doses correspondent à celles qui sont préconisées par la majorité des auteurs. Par contre, il ne nous paraît pas qu'on puisse attendre de meilleurs résultats d'une posologie notablement plus forte, telle qu'elle a été utilisée par quelques-uns, en particulier aux Etats-Unis.

C'est ainsi que Kinross-Wright [30] a atteint la dose quotidienne de 2.400 mg en traitement d'attaque. Mais, dans une publication ultérieure [31], il émet l'opinion qu'une posologie plus faible est suffisante.

May et coll. [36] ont atteint la dose considérable de 4 g par jour. Observant consécutivement des troubles oculaires (cf. infra, « Tolérance et incidents », p. 76), ils considèrent également que les doses de 1.600 mg en traitement d'attaque, de 800 mg en traitement d'entretien ne devraient pas être habituellement dépassées.

Encore ces dernières doses seraient-elles réservées à certains cas de psychoses schizophréniques anciennes et réfractaires. D'ailleurs, il ressort des dosages effectués par Hollister et coll. [27] que la dose quotidienne de 1.600 mg correspondrait à un état de saturation de l'organisme.

* *

Par contre, Rémy, tirant dans un récent travail [14] les enseignements de plus de cinq années de traitements par la thioridazine, constate que 11 malades traités depuis cinq ans sont équilibrés avec

une dose quotidienne moyenne de 115 mg de thioridazine, alors que la posologie moyenne reste à 221 mg chez 41 sujets suivis depuis trois ans.

Nous trouvons dans cette remarque la confirmation de nos propres observations, bien qu'elles ne portent que sur une année. C'est chez les malades suivies en traitement ambulatoire après rémission complète que nous avons constaté cette possibilité de réduire progressivement les doses d'entretien. Nous insisterons pourtant sur le fait que cette réduction doit être prudente ; la réapparition, après plusieurs mois, d'une discrète tendance à la somnolence diurne nous a paru un bon critère du moment favorable.

RESULTATS
ET ANALYSE PAR CATEGORIES NOSOLOGIQUES

Comme toute classification nosographique, la nôtre présente un caractère relatif. Nombreux sont les cas qu'on hésite à classer entre deux catégories. Il nous paraît cependant utile de plier notre analyse des résultats à un cadre, fût-il artificiel en partie et quitte à en corriger la rigidité dans le commentaire dont nous accompagnerons l'exposé des chiffres.

Dans le *Tableau IV* sont consignés les résultats observés pour l'ensemble de nos 146 malades. Nous avons adopté la notation :

0 = *échec ;*

\+ = *amélioration légère* (de l'ensemble du tableau clinique ou disparition d'un seul symptôme);

++ = *amélioration nette* (régression importante et durable des principaux éléments du syndrome);

+++ = *amélioration très importante ou rémission complète* (disparition totale ou presque de toutes les manifestations pathologiques, pouvant s'accommoder de la persistance *a minima* d'un symptôme peu gênant ; résultat comportant en principe la possibilité d'une réinsertion sociale satisfaisante).

Notre appréciation est donc essentiellement clinique ; nous ne nous cachons pas l'importance du facteur personnel qui peut intervenir dans un tel jugement, si impartial que l'on se veuille. Mais nous n'avons pas voulu non plus attribuer trop d'importance au facteur « sortie-non réintégration », lui-même faussé par bien des éléments étrangers (état somatique, situation administrative, tolérance de la famille et du milieu social, traduction inégale des troubles dans le comportement, etc.).

Nous pensons qu'on pourra trouver, dans les observations détaillées à la suite desquelles nous portons, plus loin, la « note » que nous avons attribuée au résultat, un moyen de critique objective de nos appréciations cliniques.

Tableau IV

RÉSULTATS D'ENSEMBLE

	Total	0	+	++	+++
I. — ETATS AIGUS					
A) *Dysthymies :*					
1) Mélancolie	5				5 (100 %)
2) Dépression névrotique .	22		2 (9,1 %)	11 (50 %)	9 (40,9 %)
3) Manie	2				2 (100 %)
B) *Bouffée délirante*	4				4 (100 %)
C) *Confusion mentale*	1				1 (100 %)
II. — ETATS CHRONIQUES					
A) *Dérèglements chroniques de l'humeur :*					
1) Etats dépressifs (mélancolie chronique)	4	1 (25 %)		2 (50 %)	1 (25 %)
2) Etats d'excitation (manie chronique)	1			1 (100 %)	
B) *Psychoses schizophréniques :*					
1) Formes hébéphréno-catatoniques	9	6 (66,6 %)	1 (11,1 %)	2 (22,2 %)	
2) Formes hébéphréniques.	13	7 (53,8 %)	3 (23,1 %)	2 (15,4 %)	1 (7,7 %)
3) Formes paranoïdes ...	17	4 (23,5 %)	3 (17,7 %)	9 (52,9 %)	1 (5,9 %)
C) *Délires chroniques :*					
1) Délires systématiques .	7		1 (14,3 %)	5 (71,4 %)	1 (14,3 %)
2) Délires non systématiques à activité hallucinatoire prévalente	19	3 (15,8 %)	5 (26,3 %)	5 (26,3 %)	6 (31,6 %)
3) Paraphrénies	2		1 (50 %)	1 (50 %)	
D) *Démences pré-séniles et séniles avec agitation*	5	1 (20 %)	2 (40 %)	2 (40 %)	
E) *Arriération :*					
1) Débiles et épileptiques avec troubles du caractère	20	4 (20 %)	6 (30 %)	7 (35 %)	3 (15 %)
2) Oligophrénies avec érethisme psycho-moteur .	8	6 (75 %)		2 (25 %)	
F) *Personnalités psychopathiques avec troubles du comportement*	7	2 (28,6 %)	3 (42,8 %)	2 (28,6 %)	
TOTAL :	146	34 (23,3 %)	27 (18,4 %)	51 (35 %)	34 (23,3 %)

Tableau V

ÉCHECS PLUS OU MOINS COMPLETS DES TRAITEMENTS ANTÉRIEURS

	Total	0	+	++	+++
I. — ETATS AIGUS					
A) *Dysthymies :*					
1) Mélancolie	1				1 (100 %)
2) Dépression névrotique .	3		1 (33,3 %)		2 (66,6 %)
3) Manie	0				
B) *Bouffée délirante*	0				
C) *Confusion mentale*	0				
II. — ETATS CHRONIQUES					
A) *Dérèglements chroniques de l'humeur :*					
1) Etats dépressifs (mélancolie chronique)	4	1 (25 %)		2 (50 %)	1 (25 %)
2) Etats d'excitation (manie chronique)	0				
B) *Psychoses schizophréniques :*					
1) Formes hébéphréno-catatoniques	8	6 (75 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	
2) Formes hébéphréniques.	10	7 (70 %)	1 (10 %)	1 (10 %)	1 (10 %)
3) Formes paranoïdes ...	12	4 (33,3 %)	2 (16,6 %)	6 (50 %)	
C) *Délires chroniques :*					
1) Délires systématiques .	3		1 (33,3 %)	2 (66,6 %)	
2) Délires non systématiques à activité hallucinatoire prévalente	10	3 (30 %)	2 (20 %)	1 (10 %)	4 (40 %)
3) Paraphrénies	1			1 (100 %)	
D) *Démences pré-séniles et séniles avec agitation*	3	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	
E) *Arriération :*					
1) Débiles et épileptiques avec troubles du caractère	6	3 (50 %)	1 (16,6 %)	1 (16,6 %)	1 (16,6 %)
2) Oligophrénies avec érethisme psycho-moteur .	5	3 (60 %)		2 (40 %)	
F) *Personnalités psychopathiques avec troubles du comportement*	7	2 (28,6 %)	3 (42,8 %)	2 (28,6 %)	
TOTAL :	73	30 (41,1 %)	13 (17,8 %)	20 (27,4 %)	10 (13,7 %)

Tableau VI

THIORIDAZINE SEULE — RÉSULTATS D'ENSEMBLE

	Total	0	+	++	+++
I. — ETATS AIGUS					
A) *Dysthymies :*					
1) Mélancolie	0				
2) Dépression névrotique .	6		1 (16,6 %)	4 (66,6 %)	1 (16,6 %)
3) Manie	0				
B) *Bouffée délirante*	1				1 (100 %)
C) *Confusion mentale*	0				
II. — ETATS CHRONIQUES					
A) *Dérèglements chroniques de l'humeur :*					
1) Etats dépressifs (mélancolie chronique)	2			1 (50 %)	1 (50 %)
2) Etats d'excitation (manie chronique)	1			1 (100 %)	
B) *Psychoses schizophréniques :*					
1) Formes hébéphréno-catatoniques	6	4 (66,6 %)		2 (33,3 %)	
2) Formes hébéphréniques.	11	7 (63,6 %)	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)	1 (9,1 %)
3) Formes paranoïdes ...	14	3 (21,5 %)	1 (7,1 %)	9 (64,3 %)	1 (7,1 %)
C) *Délires chroniques :*					
1) Délires systématiques .	4			3 (75 %)	1 (25 %)
2) Délires non systématiques à activité hallucinatoire prévalente	15	3 (20 %)	3 (20 %)	4 (26,7 %)	5 (33,3 %)
3) Paraphrénies	2		1 (50 %)	1 (50 %)	
D) *Démences pré-séniles et séniles avec agitation*	5	1 (20 %)	2 (40 %)	2 (40 %)	
E) *Arriération :*					
1) Débiles et épileptiques avec troubles du caractère	13	2 (15,4 %)	4 (30,8 %)	4 (30,8 %)	3 (23 %)
2) Oligophrénies avec érethisme psycho-moteur .	7	6 (85,7 %)		1 (14,3 %)	
F) *Personnalités psychopathiques avec troubles du comportement*	6	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	
TOTAL :	93	28 (30,1 %)	15 (16,1 %)	36 (38,7 %)	14 (15,1 %)

Tableau VII

THIORIDAZINE SEULE
ÉCHECS DES TRAITEMENTS ANTÉRIEURS

	Total	0	+	++	+++
I. — ETATS AIGUS					
A) *Dysthymies :*					
1) Mélancolie	0				
2) Dépression névrotique .	1		1 (100 %)		
3) Manie	0				
B) *Bouffée délirante*	0				
C) *Confusion mentale*	0				
II. — ETATS CHRONIQUES					
A) *Dérèglements chroniques de l'humeur :*					
1) Etats dépressifs (mélancolie chronique)	2			1 (50 %)	1 (50 %)
2) Etats d'excitation (manie chronique)	0				
B) *Psychoses schizophréniques :*					
1) Formes hébéphréno-catatoniques	5	4 (80 %)		1 (20 %)	
2) Formes hébéphréniques.	9	7 (77,7 %)		1 (11,1 %)	1 (11,1 %)
3) Formes paranoïdes ...	9	3 (33,3 %)		6 (66,6 %)	
C) *Délires chroniques :*					
1) Délires systématiques .	1			1 (100 %)	
2) Délires non systématiques à activité hallucinatoire prévalente	9	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)	4 (44,4 %)
3) Paraphrénies	1			1 (100 %)	
D) *Démences pré-séniles et séniles avec agitation*	3	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	
E) *Arriération :*					
1) Débiles et épileptiques avec troubles du caractère	4	2 (50 %)	1 (25 %)		1 (25 %)
2) Oligophrénies avec érethisme psycho-moteur .	4	3 (75 %)		1 (25 %)	
F) *Personnalités psychopathiques avec troubles du comportement*	6	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	
TOTAL :	54	25 (46,3 %)	6 (11,1 %)	16 (29,6 %)	7 (13 %)

* *

Fait notable, 73 de nos malades (soit exactement la moitié) représentaient des échecs plus ou moins complets des traitements antérieurs, bien que, pour la plupart, tout l'arsenal thérapeutique, ou du moins neuroleptique, ait été essayé. Exception faite des cas d'origine congénitale ou de la première enfance, il reste 55 malades dans ce groupe pour lesquels la durée de la maladie avant traitement par thioridazine allait de quatre mois à trente et un ans, avec une moyenne de dix ans.

L'importance de ce groupe et l'intérêt des résultats que nous y avons observés nous ont paru justifier la présentation isolée de ceux-ci, dans le *Tableau V*.

Enfin, nous avons encore établi le classement des résultats pour les 93 malades traitées par thioridazine seule (*Tableau VI*) dont 54 échecs thérapeutiques antérieurs (*Tableau VII*).

Un commentaire s'impose d'emblée : pour l'ensemble de nos observations, le pourcentage de succès (++ et +++ = 58,3 % — thioridazine seule : ++ et +++ = 53,8 %) est relativement faible.

Mais il convient d'insister à nouveau sur le nombre important de cas rebelles aux thérapeutiques antérieures, donc peu « favorables », parmi lesquels nous relevons cependant 41,1 % (thioridazine seule : 42,6 %) d'améliorations bonnes ou très bonnes.

Si l'on exclut, au contraire, ces cas défavorables, on retrouve, parmi les 73 malades non encore traitées ou ayant réagi favorablement à d'autres traitements, les pourcentages suivants :

0 : 4 cas (5,5 %) — thioridazine seule : 3 cas sur 39 (7,7 %)
\+ : 14 cas (19,2 %) — thioridazine seule : 9 cas (23,1 %)
++ : 31 cas (42,5 %) — thioridazine seule : 20 cas (51,3 %)
+++ : 24 cas (32,8 %) — thioridazine seule : 7 cas (17,9 %)

soit 75,3 % (thioridazine seule : 69,2 %) d'améliorations nettes ou de rémissions complètes.

I. — ETATS AIGUS

A. — DYSTHYMIES

On a signalé fréquemment les heureux effets de la thioridazine dans le traitement des états dépressifs. Flügel et coll., qui ont consacré une publication à cette question [23], avec 49 guérisons pour 68 syndromes dépressifs de toute nature, vont même jusqu'à attribuer à la thioridazine un « effet thymo-analeptique, au sens étroit du mot ».

Retenons également les observations de Bergouignan et coll. [3] qui, utilisant la thioridazine en association avec l'imipramine, observent 7 améliorations très franches sur 10 dépressions névrotiques et 10 résultats excellents parmi 13 mélancolies avec phénomènes délirants.

Riser et coll. [42] rapportent leur essai de la thioridazine dans 7 cas de dépression mélancolique grave, *rebelles à la sismothérapie et à l'imipramine :* 3 guérisons rapides, 2 améliorations notables, 2 échecs.

Il s'agirait d'une propriété originale de la thioridazine car, comme le rappellent Delay et Deniker [13], les neuroleptiques, remarquablement efficaces dans les états d'excitation, le sont beaucoup moins dans les états dépressifs ; la lévomépromazine elle-même, dont ces états sont généralement désignés comme une indication, a des effets qui ne sont pas comparables à ceux de la sismothérapie ni, plus récemment, des anti-dépresseurs.

En particulier, le propre des thymo-analeptiques est de dépasser parfois leur but, en provoquant une véritable inversion de l'humeur : nous ne pensons pas qu'on puisse observer ce phénomène avec la thioridazine. Pourtant, chez quelques malades traitées par thioridazine seule, nous avons indéniablement constaté la « réapparition de ce " goût de vivre ", de cette euphorie vitale minima » que les mêmes auteurs [13] considèrent à juste titre comme « la qualité essentielle d'une véritable médication anti-dépressive ».

Les cas dont nous voulons parler ne se rangent pas dans les dépressions simples, réactionnelles et névrotiques, dont on connaît le potentiel résolutif spontané et la difficulté d'y apprécier l'effet réel de la thérapeutique. Il ne s'agit pas non plus de malades présentant

un accès mélancolique aigu et typique que nous n'avons pas voulu priver du bénéfice des traitements anti-dépressifs éprouvés.

Fait notable, ce sont au contraire des délires mélancoliques graves, d'évolution chronique et rebelle, qui ont pu ainsi bénéficier de la thioridazine prescrite isolément (cf. infra, II-A-1, « Mélancolie chronique », p. 45). Le petit nombre de cas ne nous autorise cependant pas à conclure.

1) ACCES MELANCOLIQUE

Ce groupe comprend, dans notre essai, 5 cas qui ont tous évolué vers la rémission complète au cours du traitement : 5 sorties, 4 « post-cures ».

Ages : de trente à cinquante-quatre ans, moyenne quarante ans.

Durée du traitement (y compris éventuellement le traitement ambulatoire de post-cure) : 14 à 371 jours, 190 jours en moyenne.

Posologie de la thioridazine : 100 à 600 mg par jour, avec traitement d'attaque à 300 mg le plus souvent, le traitement d'entretien s'établissant de 100 à 200 mg.

L'amélioration a débuté dans tous les cas dans la première semaine de traitement, la rémission complète étant acquise après treize à quarante jours.

Quatre cas représentaient des crises de mélancolie typiques, symptomatiques d'une psychose maniaco-dépressive et la thioridazine n'a vraisemblablement joué qu'un rôle secondaire dans la guérison, par rapport à celui de l'imipramine (associée dans 3 cas), de l'iproniazide (1 cas) et de la sismothérapie (2 cas).

Mais on sait l'intérêt de l'association systématique des neuroleptiques et des thymo-analeptiques, les effets thérapeutiques semblant se potentialiser cependant que certains effets secondaires peuvent s'annuler. C'est dans cette optique qu'il nous paraît intéressant d'analyser l'action de la thioridazine, qu'il est tentant de mettre en parallèle avec la lévomépromazine.

A notre sens, ces deux produits se complètent utilement en des indications différentes : la puissante action sédative de la lévomépromazine la fera souvent préférer pour le traitement d'attaque, lorsqu'il s'agit de calmer rapidement un état anxieux aigu, de lutter contre les troubles du sommeil, de se prémunir contre le risque suicidaire parfois initialement aggravé par les thymo-analeptiques, lors de la levée de l'inhibition. C'est au contraire lorsque celle-ci prévaut qu'on pourra s'adresser d'emblée à la thioridazine dont l'activité anxiolytique certaine (bien que moins rapide, semble-t-il) s'accommode d'une absence

presque complète d'effet d'inhibition psycho-motrice. L'association que nous avons utilisée dans 1 cas de lévomépromazine à la seule prise vespérale de thioridazine peut encore paraître avantageuse.

Mais la meilleure indication de la thioridazine, due à sa remarquable tolérance, semble être le traitement d'entretien ; nous verrons d'ailleurs que cette indication ne se limite pas au traitement du syndrome mélancolique.

* *

Nous avons hésité dans le classement du cas dont nous rapportons l'observation ci-dessous, certains éléments pouvant faire évoquer un syndrome discordant. La rémission complète qui a permis à la malade d'expliciter secondairement son expérience nous a incliné à accorder la prépondérance au trouble de l'humeur dans l'épisode psychotique, teinté d'une tonalité très particulière par le tempérament nettement schizothyme.

• OBS. N° 1 : *Mlle Car... Hélène,* quarante ans

Hospitalisée le 23 janvier 1961 pour un syndrome anxieux mélancolique atypique, avec désorientation relative, sentiment d'incapacité, impression d'irréalité vécue dans l'angoisse, insomnie, asthénie intense, anorexie avec amaigrissement important.

Célibataire, femme de ménage, vivait avec sa mère, décédée d'un cancer en octobre 1959. Vit seule depuis ; ses proches notent déjà l'accentuation de son tempérament renfermé, taciturne et silencieux, à tendances schizoïdes. A partir d'octobre 1960, apparaissent progressivement désintérêt, incurie, insomnie, asthénie, anorexie ; elle arrête son travail et s'enferme chez elle.

Un frère est interné depuis plus de vingt ans pour un syndrome schizophrénique. Dans les antécédents personnels, pas d'épisode psychotique, tuberculose pulmonaire, avec collapsothérapie en 1953, stabilisée.

Traitement entrepris par chlorpromazine 100 mg et imipramine 75 mg (outre l'hépato-vitaminothérapie et la suralimentation). Résultat très incomplet au bout de trois semaines : amélioration du sommeil et de l'appétit, mais anxiété persistant par accès.

Interruption de chlorpromazine et imipramine ; *thioridazine* 300 mg. En même temps, début d'une série de 8 E.C. en onze jours. Amélioration progressive, encore incomplète après la sismothérapie, l'anxiété n'étant pas totalement dissipée. Elle va se poursuivre avec la thioridazine seule, rémission totale après trois semaines.

Sortie en convalescence au vingt-neuvième jour du traitement par thioridazine, poursuivie chez elle à la même dose (300 mg). Consultation de post-cure le quatre-vingtième jour : le résultat se maintient, est prête à reprendre son travail. N'est pas revenue depuis.

Notation du résultat : +++.

2) DEPRESSION NEVROTIQUE

Dans ce groupe, nous classons une majorité d'états dépressifs sur fond nettement névrotique et deux dépressions simples d'aspect beaucoup plus réactionnel.

En tout 22 malades, de vingt et un à soixante-neuf ans, âge moyen : quarante-quatre ans. La durée du traitement par thioridazine va de 12 à 354 jours, 103 jours en moyenne.

La posologie est très variable, comme les susceptibilités individuelles, de 20 à 600 mg. Cependant des doses qui peuvent être considérées comme importantes chez ce type de malades nous ont paru fort bien acceptées dans l'ensemble et non inutiles. Schématiquement, nous avons donné 300 mg en traitement d'attaque, pendant trois semaines à un mois en général, le traitement d'entretien restant le plus souvent de 150 à 200 mg.

Au total, les résultats sont excellents : 2 améliorations légères, 11 améliorations nettes et 9 très importantes. 21 malades sont sorties et 13 ont été suivies après l'hospitalisation.

Mais il va sans dire que c'est le type même de syndrome où il est très difficile d'apprécier la part d'une chimiothérapie dans l'effet du traitement, par rapport tant à la psychothérapie et aux thérapeutiques institutionnelles, qu'aux médications associées.

Parmi celles-ci, citons surtout : l'imipramine, de 50 à 300 mg (11 cas) ; l'iproniazide, 50 mg (1 cas) ; le nialamide, 200 à 300 mg (7 cas) ; l'isocarboxazide, 10 à 30 mg (1 cas) ; la lévomépromazine, 50 à 140 mg (3 cas) ; le carbamate de méthyl-pentynol, 0,90 à 1, 20 g (2 cas) ; le chlorhydrate d'orphénadrine, 300 mg (2 cas) ; la centrophénoxine, 100 à 400 mg (5 cas).

Six malades seulement sur 22 ont reçu la thioridazine seule, pour lesquelles les résultats sont notés :

+++ : 1 ; ++ : 4 ; + : 1.

Trois cas sur les 22 représentaient pourtant un échec des traitements antérieurs (y compris la sismothérapie dans l'un), durant respectivement depuis trois, huit et dix ans. L'une de ces malades (*obs. n° 4*), traitée par thioridazine seule, n'a bénéficié que d'une amélioration faible et précaire. Les deux autres ont réagi au traitement de façon remarquable. Mais notre impression « subjective », nous devons le dire, est que ce succès est à mettre au moins autant au compte du nialamide — qu'elles recevaient également pour la première fois — que de la thioridazine. Impression étayée par le maintien de l'amélioration dans l'un de ces deux cas, lors de l'arrêt de la thioridazine avec poursuite du nialamide.

Il n'en demeure pas moins que la thioridazine nous apparaît comme un apport majeur de la chimiothérapie à l'ensemble des mesures thérapeutiques que l'on peut mettre en œuvre dans ces états dépressifs. Mieux que les tranquillisants, elle facilite l'abord psychothérapique et l'insertion dans le groupe de traitement, par une action complexe où rentrent l'effet anxiolytique, la désactualisation des conflits et une diminution des défenses, que nous sommes tenté de mettre en parallèle avec la dissolution des conduites de réticence, qui nous a frappé chez certaines délirantes, nous le verrons.

Peut-être l'aspect qui nous a paru original dans ces effets tient-il seulement à ce qui fait la supériorité de la thioridazine par rapport à la plupart des neuroleptiques, pour le traitement des états névrotiques particulièrement : la bonne tolérance générale et surtout l'absence d'inhibition psycho-motrice, dont nous avons déjà parlé.

En règle, chez ces malades, l'amélioration débute vers le dixième jour ou plus tôt, pour se consolider ensuite en une ou deux semaines.

• OBS. N° 2 : *Mme Av... Madeleine,* quarante-neuf ans

Hospitalisée le 16 juin 1961 pour un état dépressif névrotique, avec asthénie, découragement, désintérêt, incurie, insomnie vécue comme préoccupation hypochondriaque. Toxicomanie aux hypnotiques et tranquillisants.

C.E.P. Ouvrière de filature jusqu'à son mariage, il y a trente ans, avec un artisan électricien, ne travaille plus depuis. Deux enfants établis.

Vie assez mouvementée : plusieurs aventures avec abandon du domicile conjugal, suivies de réconciliations avec un mari au caractère faible, à l'égard duquel ses sentiments oscillent entre la culpabilité et l'agressivité.

Premier épisode dépressif il y a six ans, séjour en clinique, stabilisation de plusieurs années. Rechute depuis deux ans ; malgré un nouveau séjour en clinique, devient insupportable chez elle par ses crises de larmes, ses manifestations névropathiques, ses menaces de suicide (sans tentative), ses plaintes hypochondriaques incessantes. Fin 1960, elle est hospitalisée une première fois dans le service ; rémission de plusieurs mois.

Rechute depuis janvier 1961, à la suite d'une hystérectomie totale pour fibrome, mais sans reprise des manifestations bruyantes. Ce sont l'insomnie, l'asthénie, le *tœdium vitæ,* l'incurie qui dominent le tableau.

Traitement : *thioridazine* 300 mg pendant dix-huit jours, puis 200 mg ; imipramine 100 mg pendant dix jours, puis 50 mg pendant huit jours ; nialamide 300 mg pendant vingt jours, puis 200 mg. Amélioration spectaculaire en quelques jours, retour à la normale du sommeil, de l'humeur, de l'activité, bien-être subjectif. Amélioration beaucoup plus rapide que lors de l'hospitalisation précédente (avec chlorpromazine 150 mg, imipramine 50 mg, procalmadiol 1,20 g).

Sortie le vingtième jour, n'est pas revenue, mais son médecin traitant, trois mois plus tard, nous signale que tristesse et insomnie tendent à réapparaître après qu'il

ait réduit le traitement à thioridazine 100 mg et nialamide 100 mg, à la suite de l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs (dus au nialamide ?).

Notation du résultat : +++.

• OBS. N° 3 : *Mlle Hal... Andrée,* cinquante-trois ans

Hospitalisée le 24 octobre 1961 pour un état dépressif, avec apragmatisme, sans anorexie ni insomnie, symptomatique d'une névrose obsessionnelle. Pensée compulsionnelle avec obsessions-impulsions (exprimer des injures, des grossièretés à contenu sexuel), phobies d'impulsions (se jeter dans la rivière, faire du mal aux enfants). Rites conjuratoires non indispensables en société.

Célibataire, employée de bureau, Mlle H... a présenté à la puberté (la mise en train des cycles menstruels a nécessité un traitement hormonal) un épisode dépressif simple, sans organisation obsessionnelle. Fond psychasthénique avec tendance aux scrupules, aux vérifications minutieuses et aux répétitions, inhibition.

La malade vivait avec sa mère et une sœur célibataire. Les troubles sont survenus en novembre 1958, à la fois quelques mois après le décès de la mère et le début de la ménopause.

Elle est alors hospitalisée trois mois dans un autre hôpital psychiatrique où elle subit des électro-chocs. Sortie améliorée, elle peut reprendre son travail deux mois plus tard, jusqu'au début septembre 1961 où elle rechute. Echec d'un traitement ambulatoire et hospitalisation dans le service.

Pas d'autres antécédents notables. A l'examen, H.T.A. à 21/10 avec signes stéthacoustiques de rétrécissement aortique sans troubles du rythme.

Traitement : *thioridazine* 200 mg pendant vingt-trois jours, puis 150 mg ; lévomépromazine 50 mg ; imipramine 100 mg pendant vingt-trois jours, 75 mg pendant treize jours, puis 50 mg. Psychothérapie simple, « de soutien ».

Amélioration progressive, en un mois, de l'humeur et de l'activité, avec régression partielle des phénomènes obsessionnels.

Sortie le 2 décembre 1961, elle reprend son travail début janvier 1962. Revue tous les mois : en mars, l'état se maintient, la reprise du travail s'est faite sans difficulté, les obsessions sont moins impérieuses, le plus gênant demeure le rituel auquel elle doit s'astreindre lorsqu'elle est seule.

Notation du résultat : ++.

• OBS. N° 4 : *Mme Mor... Angèle,* cinquante-deux ans

Hospitalisée le 9 février 1962 pour état dépressif atypique. En fait, sortie à peine deux semaines plus tôt, elle réintègre le service après un nouvel échec d'une tentative de réadaptation familiale, s'inscrivant dans une longue histoire névrotique, émaillée d'épisodes psychotiques.

De niveau fruste, n'a pu obtenir le C.E.P. Mari ouvrier spécialisé, petit buveur. Une fille de vingt-huit ans, mariée ; une fille de treize ans, en préventorium depuis un an.

Dans les antécédents familiaux connus, une des trois sœurs a « fait de la neurasthénie ».

Ménopause en 1957 (bouffées de chaleur persistantes); arthroses vertébrales, en particulier cervicales avec syndrome de Raynaud du bras droit. Hystéropexie en 1959 pour prolapsus utéro-vaginal : énurésie accidentelle depuis.

Tempérament « nerveux », irritable, coléreux, enclin aux idées noires et aux crises de « cafard ».

L'hospitalisation actuelle est la dixième :

— 1935 : syndrome mélancolique post-puerpéral avec tentative de suicide.

— 1937 : nouvel accès, six mois après son deuxième accouchement. Tentative de suicide collectif (se jette dans la citerne avec son bébé qui est noyé).

— 1951 : troisième accès, dix-sept mois après la naissance tardive (elle a quarante et un ans) d'un troisième enfant. Hospitalisation de quatre mois.

— Encore deux accès mélancoliques en 1956 et 1959, individualisés par un élément confusionnel initial, l'absence d'inhibition, l'anxiété modérée.

Le dernier épisode psychotique, survenant après la ménopause, va marquer le début de la décompensation névrotique et de l'échec thérapeutique quasi complet. Rémission incomplète, en effet, permettant néanmoins le séjour chez elle pendant plus d'un an, jusqu'en fin 1960. Depuis, cinq hospitalisations se succèdent, chaque fois plus rapprochées.

Hypersthénique et débordante d'activité ménagère dès qu'elle est dans le service, elle redevient très vite asthénique chez elle, ne sortant de son incurie que pour se livrer à des manifestations spectaculaires et bruyantes (menaces de suicide, crises névropathiques, bris d'objets, lacérations de linge, cris et chants nocturnes, exhibitionnisme), se jeter sur son mari pour le griffer, dire à sa fillette qu'elle va la tuer, etc. Tous actes qu'elle décrit comme la libération d'obsessions-impulsions, dont les plus graves, auxquelles elle résiste, sont les impulsions au suicide et à étrangler sa fillette. Pas de pensée compulsionnelle, ni de rites conjuratoires ; en revanche, sensation permanente « d'énervement, de trépidation intérieure », sans anxiété authentique.

Auto-dépréciation complaisante : elle n'est pas normale, elle est méchante, elle est jalouse de sa fille, tout est de sa faute...

Le mari, excédé, la bat et l'enferme ; la petite fille a peur de sa mère.

Parmi les traitements essayés, chlorpromazine, lévomépromazine, imipramine, iproniazide, isocarboxazide, chlordiazépoxide, seule la butyrophénone a apporté une franche amélioration, qui n'a malheureusement duré que quelques semaines.

Thioridazine 600 mg depuis trois semaines ; somnolente la première semaine, elle a repris son activité dans le pavillon et se sent seulement plus détendue, moins énervée. En outre, ébauche de syndrome akinéto-hypertonique avec ralentissement psycho-moteur léger, perte du ballant des bras à la marche, facies un peu figé, séborrhée discrète.

Notation du résultat : +.

3) MANIE

Comme l'écrivent DELAY et DENIKER [13], la sédation de l'état maniaque peut être considérée comme un véritable test de l'activité pharmacologique des neuroleptiques, seuls psycholeptiques vraiment actifs dans cette indication.

L'intérêt théorique de l'essai de la thioridazine dans ce domaine n'est donc pas niable. Il a été fait par AZIMA et coll. [2] qui rapportent la guérison complète de 4 accès maniaques, et par DELAY et coll. [19] qui, sur 6 cas, observent 2 guérisons, 1 amélioration franche, 1 amélioration légère et 2 échecs.

Mais pratiquement, les états d'excitation aigus ne nous paraissent pas, *a priori,* une bonne indication de la thioridazine, qui doit à notre avis céder alors la place à des produits ou méthodes d'action plus rapide et caractérisée par un effet sédatif intense.

Deux directions semblent pourtant intéressantes :

— utiliser la thioridazine comme traitement d'entretien après la sédation des symptômes maniaques francs, en particulier lorsque persiste un état résiduel de subexcitation. Nous rapprocherons d'ailleurs de cette indication l'observation d'un cas d'hypomanie chronique que nous rapportons plus loin ;

— d'autre part, l'effet anxiolytique de la thioridazine incline à la prescrire en association lorsque existe un élément anxieux net, qu'il soit primitif ou révélé secondairement sous l'effet d'un neuroleptique anxiogène.

Ces deux indications (subexcitation résiduelle, composante anxieuse) se trouvent réunies dans chacune des deux observations ci-dessous, seuls cas de manie que nous ayons eu l'occasion de traiter par thioridazine. Elles illustrent aussi la nécessité, que nous avons déjà alléguée, d'utiliser dans les états d'excitation des doses notablement plus fortes que dans les autres indications.

• OBS. N° 5 : *Mme Gr... Simone,* trente-cinq ans

Hospitalisée le 14 novembre 1961 pour syndrome d'excitation maniaque, symptomatique d'une psychose maniaco-dépressive. Aisance, syntonie, logorrhée, fuite des idées, association d'idées, humeur labile avec tonalité dépressive, insomnie.

Mariée depuis quatorze ans avec un employé de la S.N.C.F., sans enfant. Pas de C.E.P. Femme de ménage.

Pas d'antécédents familiaux psychiatriques. Appendicectomie en 1952, myomectomie en 1956.

A toujours eu une humeur instable, avec pleurs faciles, alternatives d'optimisme et de pessimisme, sans colères.

En 1952, état dépressif simple, quelques semaines, non hospitalisée.

L'hospitalisation actuelle est la cinquième, depuis 1955 :

— 1955 : syndrome maniaque, précédé d'une courte phase dépressive ;

— 1958 : état mixte ; entre temps en 1957, nouvel épisode de dépression simple, contrôlé par le traitement ambulatoire ;

— 1959 et 1961 : deux nouveaux accès maniaques, avec note anxieuse.

A chaque fois, le traitement (chlorpromazine, citrate de lithium) réduit assez rapidement l'état maniaque, mais laisse persister plus longtemps une subexcitation avec labilité d'humeur qui retarde la sortie, chaque hospitalisation durant de deux à trois mois.

Entre temps, elle se soumet régulièrement aux consultations périodiques et au traitement par chlorpromazine prescrit, qui stabilise l'humeur entre les accès, sans empêcher l'éclosion de ceux-ci.

Le traitement de l'accès actuel est entrepris par butyrophénone 20 mg I.M., citrate de lithium 2 g ; après quinze jours, réduction progressive de la butyrophénone, administrée *per os*, à 12 puis 9 mg. Après un mois, le résultat peut être jugé moins favorable que lors des accès précédents, par la persistance d'une hypersthénie et de troubles du sommeil qui tendent à s'accentuer avec la réduction du traitement, et surtout l'accentuation de la labilité d'humeur, avec accès d'angoisse et de pleurs fréquents.

Pas de meilleurs résultats, au cours du second mois, par la substitution de chlorpromazine 125 mg *per os* au citrate de lithium.

A la huitième semaine de traitement, arrêt de la butyrophénone et de la chlorpromazine ; *thioridazine* 750 mg par jour.

A cette dose importante, l'amélioration de l'humeur est rapide en quelques jours : subexcitation et troubles du sommeil disparaissent en même temps que les manifestations anxieuses. Des palpitations gênantes sont supprimées par une faible dose de phényléthylbarbiturate de quinidine.

Au bout de dix jours, en vue de réduire la somnolence diurne qui persiste et de permettre éventuellement la poursuite ambulatoire du traitement, la dose quotidienne de thioridazine est ramenée à 450 mg : l'exaltation de l'humeur reprend rapidement.

Pour obtenir un résultat plus rapide, nous pratiquons alors, en deux semaines, tout en maintenant la dose de thioridazine au même niveau, une série de 6 E.C.

Rémission complète et sortie le 15 février 1962, avec prescription de thioridazine 450 mg. Un mois plus tard, le résultat persiste, humeur stable, sommeil satisfaisant. L'activité est normale, il n'y a pas de somnolence diurne ni de signes neurologiques. Mais la malade accuse spontanément polydipsie-polyurie, non chiffrées et modérées, mais nettes ; en outre, retard de règles d'un mois.

Notation du résultat : +++.

• OBS. N° 6 : *Mlle Mai... Aline,* quarante-sept ans

Hospitalisée, selon le mode du placement d'office, le 1er décembre 1961, à la suite de troubles du comportement (bris de carreaux, dégradations chez un voisin avec qui elle est en mésentente), liés à un état d'excitation maniaque. Hyperactivité désordonnée, aisance, familiarité, dispersion de l'attention, fuite des idées, insomnie. Phase prodromique dépressive, avec arrêt de travail depuis une semaine.

Célibataire, téléphoniste des P. et T., vivait seule avec sa mère très âgée et malade (néo intestinal), qui a dû être hospitalisée récemment.

Son fils, dix-huit ans, est pensionnaire ; cet enfant est né d'une liaison qu'elle a eue avant et pendant la guerre, avec un médecin, qui lui aurait, d'ailleurs, provoqué quatre F.C.

Malgré son tempérament « entier » et sthénique, sa franchise parfois excessive, elle est sympathique à son entourage professionnel et les conflits qui l'ont opposée il y a quelques années à un oncle et une tante qui jouent un peu à son égard le rôle de tuteurs, ont cédé la place à une bonne volonté réciproque.

En 1933, épisode dépressif simple, qui dure plusieurs mois.

Puis, après la naissance de son fils, en 1943, plusieurs phases d'asthénie, de désintérêt, avec boulimie et prises importantes et rapides de poids, péniblement perdu ensuite.

Première hospitalisation en 1956 pour état mixte, avec prédominance des éléments dépressifs.

En 1959, état dépressif durant plusieurs mois ; n'est pas hospitalisée malgré ses idées de suicide.

Deuxième hospitalisation en 1960 pour un accès maniaque, précédé d'une période dépressive de plusieurs mois, avec asthénie, incurie, insomnie.

L'hospitalisation actuelle est la troisième. Traitement entrepris par butyrophénone 15 mg I.M. (dix jours), puis 18 mg *per os,* citrate de lithium 2 g, chlorpromazine 200 mg ; l'excitation diminue, mais l'insomnie rebelle amène, le dixième jour, en supprimant la chlorpromazine, à adjoindre 200 mg de lévomépromazine à la prise vespérale d'une forte dose de barbituriques.

Le sommeil s'améliore si bien qu'il existe une somnolence diurne..., mais surtout on note l'apparition de manifestations d'anxiété et de crises de larmes. Arrêt du citrate de lithium, de la lévomépromazine, réduction des barbituriques, le vingtième jour.

L'excitation et l'insomnie tendent à réapparaître, sans que les crises d'anxiété disparaissent : le vingt-huitième jour, arrêt de la butyrophénone, *thioridazine* 300 mg, lévomépromazine 100 mg ; les manifestations dépressives disparaissent, mais, subexcitation et troubles du sommeil persistant, le traitement est modifié au bout d'une semaine : thioridazine 600 mg dont 300 mg au coucher, citrate de lithium 1 g, butyrophénone 12 mg, chlorpromazine 200 mg au coucher.

A partir de ce moment, l'amélioration se poursuit progressivement et se complète en un mois. Elle persiste le mois suivant au cours duquel on réduit progressivement le traitement par arrêt du citrate de lithium, puis diminution de la dose de butyrophénone successivement à 6 et 3 mg, de chlorpromazine à 100 mg, de thioridazine à 300 mg.

Le décès de la mère de la malade survenant fin mars n'altère pas de façon pathologique son humeur ; elle se rend seule à ses obsèques et en revient sans incident. Sort le 7 avril 1962 en congé d'essai avec ordonnance de thioridazine 300 mg, butyrophénone 3 mg.

Notation du résultat : +++.

B. — BOUFFÉES DÉLIRANTES

Nous pourrions répéter ici les remarques faites à propos des états maniaques. C'est la note anxieuse dominante qui nous a incité à utiliser la thioridazine chez les 4 malades de ce groupe, âgées de vingt à quarante-trois ans, âge moyen : trente et un ans.

Rémission complète et sortie dans tous les cas ; 3 malades ont pu être suivies après la sortie. Durée totale du traitement : 8 à 197 jours, 102 jours en moyenne.

Nous n'avons utilisé la thioridazine seule que dans un cas, dont nous détaillons l'observation ci-dessous (*obs. n° 7*). Chez les autres malades, le traitement d'attaque a comporté l'association de chlorpromazine (2 cas) ou de sismothérapie (1 cas). Notons encore les doses de début importantes : 400 à 900 mg, réduites progressivement jusqu'à 150 ou même 100 mg après plusieurs mois, chez les malades suivies.

L'évolution résolutive, avec ces modalités de traitement, est très comparable à celle qu'on observe avec d'autres neuroleptiques : amélioration débutant en général dans la première semaine, rémission complète en deux à trois semaines.

• OBS. N° 7 : *Mme Lec... Henriette,* quarante-trois ans

Hospitalisée le 11 octobre 1961 pour bouffée délirante polymorphe, avec phénomènes psycho-sensoriels auditifs (reproches, commentaires malveillants), cénesthésiques, olfactifs et gustatifs, et interprétations. Thèmes mal systématisés participant de la persécution et de l'auto-accusation. Labilité de l'humeur, crises de larmes, angoisses sur fond d'inquiétude délirante. Insomnie. Phase prodromique de plusieurs semaines marquée par des troubles du sommeil, des céphalées et paresthésies. Niveau intellectuel au-dessous de la moyenne.

Sans enfant, exploite une petite ferme en louage avec son mari, cinquante et un ans. Bonne entente conjugale. Il y a plusieurs années, il y a eu des conflits familiaux, en particulier avec un beau-frère, décédé depuis : on a reproché à Mme L... son défaut de surveillance à l'égard d'une nièce, d'ailleurs majeure, qui vivait chez elle et qui s'est « mal conduite » ; on l'a traitée de mauvaise fille parce qu'elle avait dû hospitaliser son père pour un adénome prostatique ; on l'a même accusée de sorcellerie.

De tempérament « bilieux », elle a souffert de ces accusations qui ont sans doute joué un rôle déclenchant à l'égard des troubles similaires qui ont amené sa seule hospitalisation antérieure, pour un mois, en 1955. On ne retrouve pas cette fois, par contre, d'élément réactionnel.

La mère de la malade a présenté une dépression simple post-puerpérale, d'un mois, traitée à domicile. Pas d'autres antécédents familiaux ou personnels notables.

Traitement : *thioridazine* 600 mg pendant douze jours, puis 400 mg ; l'amélioration est rapide, les phénomènes hallucinatoires s'estompent en quelques jours, ainsi que l'anxiété ; dès la seconde semaine, Mme L... commence à critiquer ses idées délirantes, et, au bout de quinze jours, la rémission est complète.

Il persiste cependant une certaine « fragilité » de l'humeur, habituelle chez elle d'ailleurs, avec larmes faciles et tendance aux interprétations pessimistes, qui nous incite à maintenir la dose de thioridazine à 400 mg pour le traitement ambulatoire prescrit à la sortie, le vingtième jour.

A la consultation, un mois plus tard, humeur stabilisée, sans être gaie ; se plaint de bouche sèche, sensation de nez « bouché » et de brûlure des paupières. Réduction à 300 mg de thioridazine.

Revue deux mois et demi après la sortie, présente un syndrome akinétique sans hypertonie assez important, avec amimie, ralentissement psycho-moteur notable, légère somnolence diurne ; les sensations muqueuses gênantes persistent, aménorrhée depuis le deuxième mois de traitement. Thioridazine 150 mg.

Quatre mois après la sortie : disparition du syndrome neuroleptique, réduction des impressions de sécheresse des muqueuses, l'aménorrhée persiste. Equilibre psychique très satisfaisant. Thioridazine 100 mg.

Notation du résultat : +++.

C. — CONFUSION MENTALE

C'est encore la prédominance de l'anxiété qui rendait intéressant l'essai de la thioridazine dans le seul cas de ce type que nous ayons pu traiter, objet de l'observation ci-dessous. Soulignons une fois encore la dose relativement importante de thioridazine — 600 mg — pour le traitement d'attaque, avec l'utilisation simultanée de chlorpromazine intra-musculaire, puis de la sismothérapie.

• OBS. N° 8 : *Mlle Ch... Marie,* dix-sept ans

Hospitalisée le 13 octobre 1961 pour confusion mentale, avec onirisme nocturne et hallucinations auditives (entend sa mère nourricière lui répéter qu'elle est fâchée). Plaintes stéréotypées (« maman »), pleurs, anxiété vive. Début brusque, quelques jours plus tôt, par impression d'hostilité ambiante, sentiment d'être poursuivie, fausses reconnaissances. Phase prodromique d'inquiétude et de troubles de l'attention depuis un mois.

Orpheline de l'A.P., élevée en orphelinat, puis établissement de rééducation motrice — placée à onze ans chez une nourrice qu'elle considère comme sa mère. Débile moyenne éducable, sans troubles du caractère, elle est de tempérament timide, réservé, sensible ; docile et courageuse, elle est appréciée dans la place où elle travaille depuis un an comme employée de maison et où l'on tient compte de ses possibilités.

Maladie de Little, d'étiologie indéterminée, à prédominance gauche, ayant nécessité une ténotomie de ce côté : malgré la rééducation, persistance d'une démarche « en fauchant » à gauche. Santé « délicate » depuis l'enfance, anorectique, maigreur. Retard pubertaire.

Traitement : chlorpromazine 150 mg I.M. pendant une semaine, puis thioridazine 600 mg avec centrophénoxine 300 mg *per os*. Si les troubles de la conscience et les hallucinations auditives diurnes s'amendent en quelques jours, l'anxiété et l'onirisme nocturne persistent au bout de quinze jours. On pratique alors, en dix jours, une série de six électro-chocs, au cours de laquelle débute l'amélioration qui va se poursuivre ensuite avec thioridazine seule, réduite au bout d'un mois à 300 mg. Rémission complète après quarante-cinq jours de traitement. Sortie le 8 décembre 1961 avec ordonnance de thioridazine 200 mg. Va en convalescence chez sa nourrice (l'employeuse a d'ailleurs dû la remplacer et ne peut pas la reprendre).

Un mois après la sortie, bon équilibre, mais légère somnolence diurne, ralentissement psycho-moteur. Thioridazine 100 mg

Notation du résultat : +++.

II. — ETATS CHRONIQUES

A. — DÉRÈGLEMENTS CHRONIQUES DE L'HUMEUR

1) MELANCOLIE CHRONIQUE

Il s'agit de 4 syndromes mélancoliques d'évolution chronique, que l'importance des phénomènes délirants peut faire classer comme délires mélancoliques, les thèmes faisant partie de la série mélancolique elle-même ou de la série hypochondriaque.

L'âge de ces 4 malades allait de vingt-neuf à soixante-dix-huit ans, en moyenne soixante-sept ans.

Elles représentaient toutes des échecs plus ou moins complets des traitements antérieurs (imipramine et neuroleptiques), avec des durées d'évolution à peine rémittente s'échelonnant de quatre mois à huit ans, près de quatre ans en moyenne.

La durée du traitement par thioridazine s'étale de 28 à 350 jours, en moyenne 184 jours.

Nous avons, en discutant l'action anti-dépressive éventuelle de la thioridazine, déjà fait allusion aux résultats remarquables obtenus chez les 3 mélancoliques chroniques qui ont été améliorées, de façon non spectaculaire, mais inespérée, eu égard à l'ancienneté et à la gravité de l'affection. L'observation ci-dessous d'un syndrome de Cotard qui a évolué vers une rémission presque complète illustre ces résultats.

Le seul échec complet fut enregistré chez une malade dont la T.A. s'effondra avec l'association de thioridazine et iproniazide, provoquant l'interruption du traitement (cf. infra, « Tolérance et incidents », p. 71).

Il faut noter d'ailleurs que les deux meilleures améliorations ont été obtenues par thioridazine seule et la troisième par thioridazine et imipramine chez une malade dont l'état était resté inchangé antérieurement par lévomépromazine et imipramine.

Les doses de thioridazine administrées quotidiennement varient de 300 à 600 mg au début. Nous trouvons d'emblée dans ces cas l'illustration de deux remarques que nous serions tenté d'ériger en règle pour le traitement des psychoses chroniques par la thioridazine :

1° La nécessité de ne réduire que progressivement la dose d'attaque (le passage trop rapide de 300 à 100 mg chez une de ces mélancoliques a amené un début de rechute);

2° Le caractère lent et progressif de l'amélioration, déjà noté par Rémy [40], particulièrement dans les cas anciens, où elle ne débute souvent qu'après plusieurs mois (deux et trois mois chez deux mélancoliques chroniques).

• OBS. N° 9 : *Mme Tho... Jeanne,* soixante-quatre ans

Hospitalisée depuis le 7 mars 1955 pour mélancolie d'involution réalisant un syndrome de Cotard, avec délire de négation, de transformation corporelle, d'immortalité, de possession démoniaque, sentiment d'indignité, auto-accusation et attente de châtiments atroces. Hallucinations auditives (annonce des châtiments : on va la brûler vive, l'exposer nue, la déporter, etc. ; entend ses enfants torturés appeler au secours...). Phases d'onirisme nocturne avec visions horribles. Difficultés mnésiques rétrogrades avec légère détérioration aux tests de niveau.

Cet état s'est constitué rapidement, après disparition des éléments confusionnels présentés à l'entrée. Avant l'hospitalisation, pendant plusieurs mois, apathie, indifférence, déjà de vagues idées d'auto-accusation.

Pas d'antécédents pathologiques connus, mais l'appoint éthylique a été discuté, d'autant plus que mari et fils étaient hospitalisés en même temps qu'elle pour désintoxication.

Encéphalographie gazeuse fractionnée en 1956 : dilatation corne temporale gauche, atrophie corticale temporale bilatérale.

Femme de marinier, deux enfants : une fille mariée, vivant en Bretagne ; un fils célibataire, qui vivait avec ses parents et s'est noyé accidentellement depuis l'hospitalisation de sa mère. Le mari l'a visitée et a participé aux tentatives de sortie jusqu'en 1957, puis a disparu et n'a plus donné de ses nouvelles.

Plusieurs essais de sortie ont été faits, en effet, à l'occasion de rémissions d'ailleurs très incomplètes, mais se sont soldées par des échecs rapides. De tous les traitements tentés, seule l'imipramine a apporté une amélioration importante, qui n'a malheureusement duré que quelques semaines.

Thioridazine 400 mg à partir du 10 février 1961, augmentation secondaire à 500, puis 600 mg au bout d'un mois et demi.

Après une semaine, amélioration spectaculaire : la malade a l'impression de se réveiller d'un long cauchemar, l'activité reprend, les troubles du sommeil disparaissent, l'humeur, sans être gaie, est presque normale. Seules persistent quelques hallucinations auditives, toujours à thème triste, mais auxquelles la malade ne participe plus et qu'elle critique.

Dans les deux mois qui suivent, il y aura cependant des rechutes transitoires, n'atteignant pas d'ailleurs la gravité de l'état antérieur, qui ne se reproduiront plus ensuite. Transfert le 28 juin 1961 à l'hôpital psychiatrique du département où vit sa fille, pour faciliter le placement dans un établissement de retraite à proximité de celle-ci, qui ne peut prendre Mme T... chez elle.

Notation du résultat : +++.

2) MANIE CHRONIQUE

Nous avons déjà fait allusion à la seule observation de ce type que nous ayons (encore ne s'agit-il que d'une hypomanie chronique) et que nous détaillons ci-dessous.

• OBS. N° 10 : *Mme Par... Louise,* soixante-dix ans

Hospitalisée depuis le 9 janvier 1958 pour hypomanie chronique, hypersthénie, hyperactivité brouillonne, exubérance euphorique labile ; phases d'excitation de type manie pauvre avec désordre des actes.

Pas de C.E.P. Veuve, sans enfant, d'un plombier décédé en 1926 d'une pneumopathie aiguë, a mené depuis une vie assez irrégulière, tirant plus souvent ses ressources de fréquentations masculines que de son travail de femme de ménage ou serveuse de bar.

Pas d'antécédents somatiques notables ni familiaux connus. A perdu contact avec deux sœurs qui vivent ou vivaient à l'étranger.

Réussit à mener une vie autonome jusqu'en 1957 où elle est hospitalisée une première fois pour le même syndrome ; échec d'une tentative de placement dans deux hospices successifs. A trouvé une bonne adaptation dans le service, moyennant un traitement neuroleptique (chlorpromazine) permanent, renforcé transitoirement lors des épisodes d'excitation.

C'est à l'occasion de l'un de ces épisodes, après la cure habituelle de chlorpromazine par voie intra-musculaire, le 15 mai 1961, que nous relayons cette dernière par *thioridazine* 300 mg. Cette dose se révèle rapidement trop importante, la sédation en huit jours de l'excitation rémanente évoluant progressivement vers la réduction de l'activité (demeurée remarquable pour l'âge) et l'asthénie. En outre, quelques manifestations d'hypotension orthostatique.

La réduction à 150 mg après quarante jours, puis 100 mg un mois plus tard supprime ces inconvénients tout en maintenant l'éréthisme psycho-moteur à un niveau satisfaisant (résultat sensiblement identique à celui de la chlorpromazine à dose égale).

Au septième mois de traitement, un nouvel épisode maniaque débutant est contrôlé par l'adjonction transitoire de butyrophénone 6, puis 3 mg *per os*. Résultat persistant après dix mois.

Notation : ++.

B. — ÉTATS SCHIZOPHRÉNIQUES

Nous avons traité par la thioridazine 39 psychoses schizophréniques, dont la forte majorité (30 cas) avaient été plus ou moins réfractaires aux traitements antérieurs.

La plupart de ces malades étaient hospitalisées dans le service : 9 ont pu sortir, dont 5 ont été suivies en post-cure. Par contre, 2 malades, suivies au dispensaire à la suite d'une hospitalisation antérieure, ont été traitées par la thioridazine de façon ambulatoire.

Selon la forme clinique, nos malades se répartissent :

1) *Forme hébéphréno-catatonique :*
   — 9 malades, de vingt-huit à cinquante-huit ans ; âge moyen : quarante et un ans. Durée du traitement : 15 à 382 jours, moyenne 198 jours.
   — 8 cas d'évolution chronique rebelle, depuis huit à trente ans, dix-sept ans en moyenne.

2) *Forme hébéphrénique :*
   — 13 malades, de dix-sept à cinquante-six ans ; âge moyen : trente ans. Durée du traitement : 14 à 350 jours, moyenne 186 jours.
   — 10 cas d'évolution chronique rebelle, depuis trois à vingt et un ans, onze ans en moyenne.

3) *Forme paranoïde :*
   — 17 malades, de vingt et un à soixante-douze ans ; âge moyen : quarante-cinq ans. Durée du traitement : 45 à 386 jours, moyenne 245 jours.
   — 12 cas d'évolution chronique rebelle, depuis deux à trente et un ans, quatorze ans en moyenne.

Pour l'ensemble du groupe, nous observons 17 échecs (43,6 %), 7 améliorations légères (18,0 %), 13 améliorations nettes (33,3 %) et 2 améliorations très importantes (5,1 %).

Mais il faut noter que tous les échecs se recrutent parmi les 30 malades réfractaires aux traitements antérieurs, pour lesquelles les résultats se répartissent comme suit :

0 : 17 (56,7 %) + : 4 (13,3 %)
++ : 8 (26,7 %) +++ : 1 (3,3 %)

Aussi peu spectaculaires soient-ils, ces résultats sont quand même encourageants si l'on considère la nature du « matériel clinique ». La plupart de ces malades étaient enfermées depuis longtemps dans leur monde autistique et les neuroleptiques n'avaient pu que faire disparaître plus ou moins complètement les manifestations extérieures de leur délire pour les confiner davantage dans un comportement automatique ou quasi végétatif. Ce qui nous a le plus frappé, lorsque la thioridazine a provoqué une amélioration dans ces cas, c'est la modification progressive du comportement dans le sens de l'adaptation au

réel, de la réinsertion dans le groupe, de la reprise d'une activité orientée. Parallèlement, se produit une sorte de détachement à l'égard des idées délirantes, détachement qui favorise parfois l'expression du délire au cours de l'entretien avec le médecin, tout en en réduisant les manifestations dans le comportement.

Si l'on se réfère, par ailleurs, à la forme que prend le syndrome schizophrénique, on constate que ce sont les formes paranoïdes qui réagissent le mieux à la thioridazine, comme aux autres neuroleptiques (on notera que c'est ce groupe qui comprend la moins forte proportion d'échecs antérieurs) :

1) *Formes hébéphréno-catatoniques :*
— sur 9 cas : ++ : 2 ; + : 1 ; 0 : 6.

2) *Formes hébéphréniques :*
— sur 13 cas : +++ : 1 ; ++ : 2 ; + : 3 ; 0 : 7.

3) *Formes paranoïdes :*
— sur 17 cas : +++ : 1 ; ++ : 9 ; + : 3 ; 0 : 4.

Une posologie notablement plus forte que dans les autres syndromes nous a paru nécessaire, nous l'avons dit. Nous avons donné des doses quotidiennes de 200 mg à 1 g, le traitement d'attaque s'établissant de 300 mg à 1 g, en général 600 mg, et le traitement d'entretien de 200 à 750 mg, en règle 300 ou 400 mg.

Il ne nous paraît pas d'ailleurs qu'on puisse attendre de meilleurs résultats d'une administration prolongée de doses supérieures à 600 mg.

Cependant, certains auteurs ont rapporté des succès obtenus, chez des schizophrènes rebelles aux autres thérapeutiques, par des doses de thioridazine dépassant 1 g *pro die*.

Henne et coll. [25], traitant 10 cas par des doses atteignant jusqu'à 2 g, observent une amélioration nette chez 2 paranoïdes qui n'avaient pas réagi antérieurement à des doses moyennes.

Hollister et coll. [27] traitent pendant quatre mois 28 schizophrènes anciens (douze ans d'évolution en moyenne) par des doses augmentées propressivement jusqu'à 1.600 mg, puis ramenées à 400-600 mg, et observent 9 améliorations plus importantes qu'avec d'autres produits, dont 2 permettant la sortie.

Nous pensons qu'il y a surtout intérêt à prolonger l'administration de thioridazine plusieurs mois avant de conclure à l'échec. En effet, si les améliorations que nous avons observées ont le plus souvent débuté dans les premières semaines du traitement, elles ont été en général très progressives, s'étalant le plus souvent sur deux à six

mois, quelquefois jusqu'à dix mois, et, dans un cas, l'amélioration ne s'est dessinée qu'à la fin du quatrième mois de traitement.

Cette notion est illustrée par les observations de FULTON [24] qui, traitant 33 schizophrènes d'évolution ancienne (dix ans et plus), rebelles aux traitements antérieurs, par des doses de thioridazine allant de 150 à 1.200 mg, 450 mg en moyenne, observe :

— après quatre semaines : 13 améliorations, 19 échecs ;
— après huit semaines : 21 améliorations, dont 9 importantes, et 11 échecs.

* *

Les observations suivantes (concernant successivement 2 syndromes de type hébéphréno-catatonique, 1 de forme hébéphrénique et 3 d'aspect paranoïde) constituent, pensons-nous, un échantillonnage caractéristique de nos différentes malades et des divers modes de réaction au traitement.

• OBS. N° 11 : *Mlle Dra... Jeanine,* trente-quatre ans

Hospitalisée depuis le 3 mai 1946 pour un syndrome schizophrénique de type hébéphréno-catatonique.

Rien à signaler dans l'enfance, scolarité normale sans C.E.P. Travaille comme blanchisseuse.

A noter que deux sœurs et un frère (sur cinq enfants) seront hospitalisés plus tard à leur tour pour psychose schizophrénique.

Début des troubles un an avant l'hospitalisation : progressivement, instabilité, irritabilité, crises de larmes, fugues immotivées — aménorrhée dont elle s'inquiète exagérément et pour laquelle elle arrête de travailler — isolement, inactivité.

A l'entrée, état d'excitation atypique, succédant à un épisode confuso-onirique transitoire. Dès l'abord, on note des éléments discordants : maniérisme, ambivalence, hostilité à l'égard de sa mère, accusée d'être responsable de l'aménorrhée ; sentiment d'étrangeté de l'ambiance.

L'évolution se fait progressivement vers une dissociation profonde où domine le comportement catatonique : inactivité — sourires discordants, stéréotypies, maniérisme - impulsions - gâtisme - indifférence et désintérêt complet.

Echec total d'une cure de Sakel ; par contre, chaque série d'E.C. est suivie de rémissions, avec reprise du contact, dévoilant un fond moins altéré qu'on ne pourrait le croire. Ces rémissions ne durent malheureusement que quelques jours.

En 1950, lobotomie : aucun changement.

Néanmoins, plusieurs congés de courte durée en famille en 1951, 1952, 1953. En 1954, deux congés se terminent par une rechute sévère en état de stupeur catatonique qui cède à la sismothérapie.

Fin 1955, traitement par réserpine qui amène une amélioration notable et durable, autorisant la sortie début 1956. Malheureusement, le traitement est interrompu et la rechute survient fin 1956.

La reprise de la réserpine n'est suivie que d'une amélioration très inférieure à la précédente, faisant régresser surtout les symptômes catatoniques qui ne se traduisent plus que par le maniérisme, les sourires discordants, quelques stéréotypies.

Mais l'activité, réduite, est profondément autistique, l'indifférence complète, le langage devient hermétique dès qu'on tente de poursuivre un entretien avec elle (« ma mère est dans un budget téléphonique, ma sœur est dans un quartier breton, grandiose mais privatif... »).

Divers neuroleptiques (chlorpromazine, butyrophénone, lévomépromazine) n'apportent aucun changement.

Thioridazine 400 mg à partir du 16 mars 1961. A la fin du quatrième mois, une amélioration très progressive se dessine, dans le sens d'une reprise du contact et d'une activité pragmatique. Le réveil affectif se marque particulièrement par les soins dont elle entoure sa sœur, hospitalisée dans le même pavillon, pour laquelle elle ne marquait jusque-là pas le moindre signe d'intérêt. L'activité délirante se manifeste pourtant encore quelquefois sous forme de propos impénétrables. Mais surtout le traitement a permis l'insertion dans un groupe d'ergothérapie qui pourra seule, semble-t-il, apporter à longue échéance un résultat plus complet.

Notation du résultat : ++.

• OBS. N° 12 : *Mlle Pes... Germaine,* trente-six ans

Hospitalisée le 28 juin 1961 pour rechute d'une psychose schizophrénique ancienne, de forme hébéphréno-catatonique. Mussitation incessante, paramimies, négativisme passif sans conservation des attitudes imposées, inactivité totale.

Grand-mère démente sénile. Enfance normale, pas de C.E.P. Placée comme employée de maison. Début des troubles en 1947, à vingt-deux ans : arrêt de travail, fugues immotivées, désordre des actes. Hospitalisée fin 1947 : état discordant, troubles du cours de la pensée, barrages, rires immotivés ; hallucinations visuelles, olfactives, cénesthésiques, psychiques avec idées d'influence, de prise de la pensée, de transformation corporelle (« sang décomposé à l'intérieur du cerveau »).

Sismothérapie, puis cure de Sakel sont incapables d'empêcher l'évolution vers une dissociation profonde ; l'expression délirante disparaît, cependant que s'affirment le comportement catatonique (mussitation, chants stéréotypés inintelligibles, conservation des attitudes — pas d'impulsions), l'indifférence affective, le désintérêt, l'inactivité complète.

Découverte en 1950 d'une tuberculose pulmonaire bilatérale (infiltrats sous-claviculaires et axillaires), traitée jusqu'à stabilisation en 1956.

Traitement alors par chlorpromazine et lévomépromazine : amélioration importante, disparition du comportement catatonique, reprise d'une activité orientée ; le contact reste très superficiel. Placée fin 1958 dans un hospice où elle s'acquitte fort bien des tâches ménagères qu'on lui confie.

Malgré la poursuite du traitement, la rechute survient, marquée par la réduction progressivement complète de l'activité, et conduit à l'hospitalisation actuelle.

Traitement entrepris d'emblée par *thioridazine* seule, 1 g par jour pendant deux semaines, 800 mg les deux semaines suivantes, 600 mg ensuite.

L'amélioration se fait lentement, débutant après huit jours, ne progressant plus au bout d'un mois. Elle est comparable à la précédente : disparition des manifestations catatoniques, activité ménagère retrouvée.

A la fin du premier mois, on note deux pertes de conscience atypiques, qui resteront assez mystérieuses : E.E.G. immédiat montrant des altérations post-critiques (E.E.G. antérieur normal en 1957) ; pas d'autres manifestations cliniques et E.E.G. redevenu normal deux mois plus tard malgré la poursuite de la thioridazine.

Après soixante-quinze jours, la réduction à 400 mg de la dose de thioridazine amène un début de rechute (régression du contact et de l'activité) rapidement contrôlée par la reprise de la posologie antérieure de 600 mg, maintenue depuis.

Manifestations secondaires : « étourdissements » au lever, bouche sèche, nez bouché, constipation opiniâtre ; quelques vomissements après la prise de thioridazine (forme solution) ; aménorrhée depuis le début du traitement (huit mois).

Notation du résultat : ++.

- OBS. N° 13 : *Mlle Dub... Liliane,* dix-huit ans

Hospitalisée le 14 février 1961 pour un état d'agitation anxieuse atypique.

Famille ouvrière, aînée de six enfants, enfance normale, mais renfermée, secrète, morose ; retard scolaire, école jusqu'à quatorze ans sans C.E.P. Echecs successifs de différents essais professionnels : serveuse de restaurant, vendeuse de grand magasin, ouvrière.

A quinze ans, une aventure sexuelle (se laisse entraîner, par ignorance et passivité, dans un terrain vague par deux « blousons noirs »), baptisée viol par la famille, marque selon celle-ci le début des troubles : accentuation du caractère solitaire et taciturne, manifestations d'hostilité envers la famille, insomnies, propos délirants enfin (surveillée par la police, reçoit des ondes qui lui commandent de devenir chanteuse...).

Hospitalisée une première fois le 25 novembre 1960 pour un état d'excitation atypique qui cède assez rapidement à la chlorpromazine, laissant la place à un état d'apathie, avec humeur atone, intérêts restreints, activité réduite, absence d'initiative, fond pauvre ; tableau aggravé par l'akinésie et les impatiences motrices d'un syndrome neuroleptique assez marqué, avec galactorrhée et troubles menstruels. Après réduction de la posologie et sédation de ces manifestations secondaires, sortie le 12 janvier 1961 et reprise du travail.

Un mois plus tard, malgré la poursuite du traitement, éclosion brusque d'une seconde expérience délirante aiguë et hospitalisation le 14 février 1961.

Ce qui frappe, lors des deux hospitalisations, c'est le contraste entre la pauvreté habituelle de la personnalité et la richesse de l'expression délirante : dans une logorrhée incohérente, procédant par associations, émaillée de néologismes, jail-

lissent des séquences atteignant une beauté formelle inattendue, dans une poétique symbolique exprimant le vécu d'étrangeté, d'irréalité, l'ambivalence des sentiments, les phantasmes sexuels (viol, rapports avec un nègre); les mots à sens multiples, les images syncrétiques accentuent la densité affective du discours récitatif et tragique :

« Je suis le mime et vous êtes le réel — je suis un pied dans la fosse (fausse), un pied dans le vrai — on résonne (raisonne) sans le vouloir — il ne faut pas confondre les ombres avec la mort — le nœud de la vie relié à un chien de chair — je suis le bravo de la mort — je me sens irréalisée sous le poids d'une lumière trop vive qui m'éblouit — faussez la glace et vous serez faussé vous-même — le lait maternel, c'est le sang d'une femme qui s'en va, qui revient — j'ai le sang (sens) qui mute mon corps pour l'éternel amour... »

Anxiété diffuse, expérience de dépersonnalisation et phénomènes oniroïdes alimentent les troubles du comportement (désordre des actes, exhibitionnisme dubitatif, signe du miroir, rires discordants).

Thioridazine 400 mg du 14 février 1961 : dans la semaine qui suit, grosse amélioration, sédation des troubles du comportement et de l'expression délirante, reprise du contact ; puis rechute : série de sept E.C. dans la seconde quinzaine du traitement et, au second mois, augmentation à 750 mg de la dose de thioridazine. De nouveau, l'excitation fait place à un état d'apathie quasi complète, attitude rêveuse, lointaine, absence de contact véritable, apragmatisme.

Sortie le 13 juin 1961 et suivie régulièrement, avec 450 puis 300 mg de thioridazine : désintérêt persistant, activité réduite, attitude infantile, quelques phases d'excitation avec éclats de rire et instabilité, rares éclairs de lucidité au cours desquels elle exprime son désarroi.

A noter que la galactorrhée chlorpromazinienne est devenue beaucoup plus abondante au début de la thioridazine puis a régressé ; troubles menstruels (pollakiménorrhée et hypoménorrhée) persistants. Syndrome akinéto-hypertonique discret (tremblement d'attitude, facies figé, ébauche de roue dentée) aux fortes doses de thioridazine, légère impatience motrice pendant plusieurs mois.

Notation du résultat : +.

• OBS. N° 14 : *Mlle Dav... Annick,* vingt et un ans

Hospitalisée le 2 décembre 1960 pour un état d'anxiété délirante marquant une nouvelle poussée d'une psychose schizophrénique évoluant depuis 1957.

Père pontier, mère femme de ménage. Un frère plus jeune de sept ans, jusqu'ici normal. Scolarité jusqu'à seize ans, pas de C.E.P., échecs successifs en centre d'apprentissage, puis en école ménagère. Dès l'enfance, tendance à la rêverie et à l'isolement.

Début des troubles en mars 1957, à dix-huit ans ; devient coléreuse, instable, abandonne après quelques semaines une place de vendeuse-apprentie, s'isole dans une attitude boudeuse ; hostilité envers sa mère ; anorexie, amaigrissement. Echec d'une cure de sommeil de vingt jours en clinique.

Trois hospitalisations, en décembre 1957, février 1959 et décembre 1960. A chaque fois, le tableau est à peu près identique : inactivité, apragmatisme, hostilité envers la famille annoncent l'apparition de troubles du comportement manifestant un état d'agitation anxieuse en rapport avec le vécu délirant.

Le langage symbolique exprime la richesse de ce délire autistique : sentiment d'étrangeté, syndrome de dépersonnalisation (elle parle souvent « d'Annick » comme d'une étrangère connue jadis), idées d'influence, de transformation corporelle. A côté de ces données stables jaillissent des thèmes variables et disparates (est enceinte ou mariée ; est morte, toute sa famille est morte ; est étrangère, ou très riche, on lui a volé 40 millions dans la nuit...) et des propos bizarres (« il n'y a pas de puissance — on tue les bêtes, on les mange »). Hallucinations psychiques (grossièretés, moqueries : « Tu n'es pas bien, tu es folle, faut te faire soigner — tu es laide »). Troubles du cours de la pensée, barrages. La discordance s'exprime encore, plus subtilement que dans la mimique, dans l'aspect ludique du comportement et dans des phrases comme celle-ci, prononcée avec des sanglots dans la voix : « Il ne faut pas me prendre au sérieux comme ça, voyons. Faut rigoler un peu avec moi. »

L'amélioration est obtenue lors de la première hospitalisation, qui dure deux mois et demi, par la chlorpromazine, et par la réserpine lors de la seconde hospitalisation de sept mois. Si l'anxiété et les troubles du comportement cèdent, le contact reste superficiel, l'activité réduite, et le délire paranoïde affleure parfois en des propos bizarres.

La troisième rechute est plus rebelle : chlorpromazine, intra-musculaire et *per os*, puis lévomépromazine, selon le même schéma, et nialamide, lévomépromazine et réserpine enfin sont successivement essayés pendant trois mois et demi sans apporter d'amélioration véritable : l'humeur oscille de l'anxiété à la subexcitation, l'efflorescence délirante et l'inactivité demeurent.

Arrêt des neuroleptiques antérieurs, *thioridazine* 600 mg à partir du 1er avril 1961. Amélioration lente mais continue qui permet de noter après trois semaines : stabilisation de l'humeur avec disparition de l'anxiété et de l'expression délirante ; amélioration du contact, reprise d'une petite activité.

Sortie le 9 mai 1961 dans sa famille, avec 400 mg de thioridazine, et revue régulièrement : l'amélioration se maintient après un an, elle s'est même confirmée dans l'activité au domicile. Depuis quelques semaines, Mlle D... suit l'après-midi des cours d'enseignement ménager. La famille, ravie, estime qu'elle n'est jamais allée aussi bien depuis sa première hospitalisation.

Notation du résultat : ++.

- OBS. N° 15 : *Mlle Mar... Renée,* trente-six ans

Hospitalisée depuis le 29 mars 1945 pour syndrome schizophrénique.

Grand-père paternel dément sénile décédé à l'hôpital psychiatrique. Père traité pour syphilis trois ans avant sa naissance. Une sœur plus jeune sera internée en 1948 pour un syndrome schizophrénique de début puerpéral.

Enfance normale. Placée en pension après le divorce des parents, qui se remarient chacun de son côté. C.E.P., un an de cours supérieur, deux ans de secrétariat comptable. Puis vit avec sa mère et son beau-père, en travaillant comme sténo-dactylo.

Début des troubles en octobre 1944 : modification du caractère, nonchalance, relâchement dans le travail, accès coléreux brusques, hostilité envers la mère.

Evolution par accès aigus marqués par des troubles polymorphes du comportement, en particulier des fugues immotivées au cours desquelles elle se laisse entraîner par des inconnus (interventions de la police des mœurs). Ces manifestations entraînent la première hospitalisation en 1945 et le retour plus ou moins rapide après les sorties d'essai (deux fois en 1946, une fois en 1947). On note lors de ces accès, outre des éléments confusionnels transitoires, des symptômes dissociatifs nets : excitation atypique, chants stéréotypés ou, au contraire, semi-mutisme, barrages, sourires discordants, réponses à côté, ton hautain.

Le traitement (sismothérapie, insuline) amende partiellement, entre temps, les troubles du comportement, sans agir sur l'expression allusive, elliptique, symbolique d'un syndrome délirant flou.

Elle va être encore améliorée par la chlorpromazine, puis la réserpine. Malheureusement, sa mère est décédée, son père peu soucieux de la prendre en charge, une sœur, mariée, ne peut faire plus que de l'accueillir pour des congés de quelques semaines.

Au reste, si les troubles aigus du comportement ne se reproduisent plus, il persiste une petite subexcitation chronique avec hyperactivité brouillonne, allant de pair avec contact lointain, pensée floue, absence d'intérêt véritable.

Thioridazine à partir du 13 février 1961, 200 mg pendant un mois, puis 300 mg. Au cours des six mois suivants, amélioration progressive mais très nette : l'exubérance disparaît, cependant que l'activité devient suivie et coordonnée ; les tâches ménagères grossières sont remplacées par un travail très satisfaisant à l'atelier de couture et broderie ; elle passe en juillet au pavillon qui accueille les malades du meilleur niveau de sociabilité. Amélioration du contact, expression de projets cohérents. Rejoint le 27 novembre 1961 un centre de rééducation en vue d'être reclassée dans son ancien métier de sténo-dactylo.

Notation du résultat : +++.

• OBS. N° 16 : *Mlle Ned... Marie,* cinquante-trois ans

Hospitalisée depuis le 1er mai 1936 pour syndrome schizophrénique de forme paranoïde.

Parents décédés d'affections pulmonaires aiguës. Un frère aîné, bien portant en 1936, n'a plus donné signe de vie. Pas de C.E.P. Fille de salle à l'hospice du Havre jusqu'à vingt ans, puis instabilité professionnelle : très nombreuses places d'employée de maison.

Une lipothymie dans la rue pour laquelle elle est hospitalisée au Havre fait découvrir, en même temps qu'une syphilis (sérologie positive dans le sang, L.C.R. normal), son état mental et provoque son internement à vingt-huit ans.

A l'entrée, elle se présente dans un état d'excitation atypique, attention infixable, instabilité motrice, euphorie discordante, maniérisme. Dans la logorrhée incohérente et monotone, on note des phrases qui traduisent des idées de persécution et d'infatuation de la personne : « On m'a amnésiée par des nouvelles et on m'a gagatée — c'est le cerveau qui s'infirmise — j'ai été pistée à une certaine exactitude sans tâche, mes certificats légalisés s'étant suivis avec une extrême régularité sans tâche — on croit que je corresponds avec le soleil, on le craint, il faut prendre des renseignements discrets et paisibles... »

L'évolution va se faire sans rémission, malgré la sédation de l'excitation. Elle ne sort que pour être évacuée pendant la guerre à l'hôpital psychiatrique de Clermont-de-l'Oise d'où elle revient en 1948.

Avec les années, langages et écrits deviennent totalement incohérents, schizophasiques ; l'activité se réduit à des tâches très indifférenciées (épluchage).

Puis elle cesse d'écrire et les propos se réduisent à quelques phrases stéréotypées : « Il se passe des crimes — demande ma sortie pour tomber aveugle — Mme B... (la surveillante) m'a promis 500.000 francs pour tomber aveugle en sorcellerie... »

Tous les traitements essayés (sismothérapie, cure de Sakel, chlorpromazine, réserpine, lévomépromazine...) se sont révélés inopérants. Il en sera de même pour la *thioridazine* donnée, à raison de 400 mg par jour, pendant plus d'un an, depuis février 1961.

Notation du résultat : 0.

C. — DÉLIRES CHRONIQUES

C'est dans ce groupe que nous avons enregistré les premiers succès de notre essai de la thioridazine, en particulier chez quelques malades antérieurement réfractaires aux thérapeutiques. Ce sont ces succès et surtout l'aspect original des effets de la thioridazine chez ces malades qui nous ont encouragé à en poursuivre et à en élargir l'expérimentation, au cours de laquelle l'intérêt ne s'est pas démenti de l'utilisation de la thioridazine dans le traitement des délires chroniques.

Nous dirons quel est, à notre avis, cet intérêt après l'exposé de nos données statistiques, classées suivant l'aspect clinique du délire et illustrées de quelques observations.

1) DELIRES SYSTEMATIQUES

Nous en avons traité 7 cas (6 délires d'interprétation à thèmes de persécution, de préjudice, d'ensorcellement, et 1 délire sensitif de relation), chez des malades dont les âges se répartissaient de quarante et un à soixante-quatre ans, quarante-huit ans en moyenne.

Durée du traitement : 58 à 372 jours, en moyenne 159 jours.

Nous avons enregistré 1 amélioration légère, 5 améliorations nettes et 1 rémission totale (*obs. n° 17*). Six malades sont sorties, dont 4 ont été suivies en post-cure.

Trois de ces 7 cas représentaient des échecs des traitements antérieurs, évoluant depuis deux à cinq ans, pour lesquels nous constatons avec la thioridazine 1 amélioration légère et 2 améliorations nettes.

Nous reviendrons sur la posologie de la thioridazine pour l'ensemble des délires chroniques. Citons seulement les traitements associés : lévomépromazine, 50 mg (1 cas); butyrophénone, 1,5 mg (1 cas); chlorhydrate d'orphénadrine, 150 mg (1 cas); imipramine, 50-150 mg (3 cas).

• OBS. N° 17 : *Mme Han... Marie,* cinquante-cinq ans

Hospitalisée le 22 avril 1961 pour des troubles du comportement en relation avec un délire interprétatif chronique de persécution et de préjudice.

Enfance normale, niveau intellectuel limite, pas de C.E.P. Se marie à vingt et un ans avec le régisseur du château où elle est employée comme femme de service ; ils y travaillent toujours tous les deux. Pas d'enfants.

Les interprétations délirantes remontent à six ans, mais ne se sont exprimées dans le comportement et les propos que depuis quelques semaines.

Les idées de persécution sont centrées par le personnage de la châtelaine, qui, n'ayant pu la « dompter », « veut se venger d'elle » : pour cela, elle a pris le mari de Mme H... pour amant, avec la complicité tacite du châtelain qui « tourne le dos » ; elle fouille dans les affaires de Mme H..., veut la voler ; elle l'a « marquée », d'un attouchement à la gorge que Mme H... a ressenti comme la « brûlure d'un tisonnier » ; enfin, elle l'a envoûtée, la rendant incapable de se rendre au château pour y remplir sa tâche (c'est aussi l'envoûtement qui excuse la conduite du mari de Mme H..., qui ne semble pas impliqué dans le délire comme personnage actif).

Ces idées, alimentées par l'interprétation des attitudes, des gestes et des regards de l'entourage, sont vécues dans l'inquiétude délirante, dans une atmosphère d'hostilité ambiante avec impression de surveillance malveillante permanente.

A l'entrée, on note des troubles de la conscience, orientation temporo-spatiale incorrecte, difficultés mnésiques, qui font discuter un déficit intellectuel débutant, diagnostic infirmé secondairement par l'évolution.

Thioridazine 300 mg pendant huit jours, 450 mg pendant un mois, puis 300 mg. Disparition rapide des éléments confusionnels, le délire demeurant actif, et l'humeur apathique malgré l'adjonction de chlorhydrate d'orphénadrine, 150 mg. Puis, peu à peu, le comportement redevient adapté, Mme H... se révèle aimable et serviable, l'expression spontanée des idées délirantes s'estompe.

En fait, lorsque la sortie est autorisée le 15 juin 1961, après sept semaines de traitement, la malade s'est installée dans la réticence et la conviction délirante sous-jacente nous paraît peu mobilisable. Nous n'escomptons de la poursuite du traitement neuroleptique que le maintien d'un comportement adapté.

Aussi n'est-ce pas sans surprise que, revoyant notre malade en consultation un mois plus tard, accompagnée de son mari radieux, nous la trouvons pratiquement guérie. Elle a pris conscience du caractère pathologique de ses idées qu'elle critique ; bien entendu, elle a repris son activité avec plaisir et retrouvé des relations normales avec son entourage.

Elle se plaint seulement d'une légère somnolence diurne, qui disparaîtra après la réduction à 200 mg de la thioridazine, dose maintenue depuis. Suivie depuis près d'un an, Mme H... n'a jusqu'ici manifesté aucun symptôme de rechute.

Notation du résultat : +++.

• OBS. N° 18 : *Mme Hoq... Gisèle,* trente-huit ans

Hospitalisée le 14 mars 1960 pour des troubles du comportement en rapport avec des idées délirantes interprétatives de persécution et de préjudice. Personnalité paranoïaque : hypertrophie du moi, fausseté du jugement, rigidité. Sthénique et revendicante.

Orpheline de guerre, scolarité jusqu'à seize ans, C.E.P. Diverses places de gouvernante, de concierge. Se marie en 1957, à vingt-cinq ans, avec un veuf ayant un enfant en bas âge. Pas d'enfant à elle ; a fait une fausse-couche de quatre mois.

Selon elle, le mari était violent et buveur ; en fait, excédé par le caractère hargneux de sa femme, allant de pair avec l'instabilité professionnelle et la négligence ménagère : il l'aurait effectivement battue quelquefois.

Elle abandonne le domicile conjugal et le jugement de divorce est prononcé à ses torts en septembre 1959. Malgré cela, elle dépose une plainte en abandon de famille contre son ex-mari et s'engage dans un dédale procédurier qui n'est pas encore clos actuellement.

En même temps, « l'injustice » du jugement de divorce marque le début du délire qu'elle développe, centré par le personnage de l'ex-mari. Celui-ci est censé s'assurer un vaste réseau de complicités pour la poursuivre dans toutes ses activités : il est rendu responsable de son instabilité professionnelle, soit qu'elle doive quitter des « maisons pas normales », soit qu'elle soit renvoyée parce que son mari « l'a calomniée ». Des employeurs qui s'intéressent à elle l'adressent à un psychiatre : celui-ci est payé par le mari pour la droguer. Elle finit par penser que le but de son mari est de se débarrasser d'elle définitivement en la faisant tomber dans les mains d'une organisation de traite des blanches.

Elle est enfin hospitalisée après une dispute avec une autre pensionnaire d'une maison de repos où elle venait d'être placée par le dispensaire d'hygiène sociale.

Dans le service, elle se montre désagréable envers les autres malades et le personnel, maussade, revendicante, refusant dédaigneusement, comme indignes d'elle, les tâches ménagères qu'on tente de lui confier.

Les neuroleptiques (chlorpromazine, réserpine, butyrophénone) apportent pourtant une détente mais, malgré des doses relativement faibles, au prix d'un syndrome pseudo-parkinsonien important avec sialorrhée. L'équilibre qui semble obtenu, avec 1 mg de réserpine et des anti-parkinsoniens, se révèle précaire : au cours de permissions données pour rechercher du travail, elle fait la connaissance d'un employé de la S.N.C.F. qui lui propose le mariage et, mis au courant de sa situation, trouve une personne de sa famille qui accepte de l'héberger en attendant. Quelques jours plus tard, elle est de retour : « Le fiancé est un violent. »

Thioridazine 300 mg à partir du 14 février 1961. Après quelques jours de somnolence, le premier fait qui frappe est la disparition complète des manifestations neuroleptiques qui persistaient. Et peu à peu, la détente de l'humeur se confirme ; Mme H... se montre plus gaie, souriante, elle participe à l'activité du pavillon. Elle reprend ses recherches d'emploi et trouve en septembre 1961 une place de gouvernante-dame de compagnie chez une personne âgée, où elle s'adapte parfaitement. Elle prend régulièrement de la thioridazine, dont la dose a été réduite à 200 mg après neuf mois de traitement.

Manifestations secondaires : prise de poids de 6 kg dans les trois premiers mois, puis stabilisation ; hypoménorrhée progressive, aménorrhée depuis le dixième mois de traitement. Aucun symptôme extra-pyramidal.

Notation du résultat : ++.

2) DELIRES NON SYSTEMATIQUES AVEC ACTIVITE HALLUCINATOIRE PREVALENTE

Dix-neuf malades de ce groupe, de vingt-cinq à soixante-cinq ans, âge moyen quarante-quatre ans, ont été traitées par la thioridazine de 30 à 379 jours, en moyenne 162 jours.

Nous observons : 3 échecs (15,8 %), 5 améliorations légères (26,3 %), 5 améliorations nettes (26,3 %) et 6 améliorations très importantes ou rémissions complètes (31,6 %).

Encore faut-il remarquer que 10 de ces malades avaient résisté plus ou moins complètement aux traitements antérieurs (chlorpromazine, réserpine, lévomépromazine, butyrophénone) et que les 3 échecs et 2 améliorations légères se recrutent parmi elles, avec 1 amélioration nette et 4 très importantes, dont 2 rémissions complètes.

Traitements associés : réserpine, 4-6 mg (1 cas); chlorpromazine, 100-200 mg (3 cas); butyrophénone, 4,5 mg (2 cas); chlorhydrate d'orphénadrine, 150-300 mg (5 cas); isocarboxazide, 30 mg (2 cas); sismothérapie au début (*obs. n° 21*).

• OBS. N° 19 : *Mme Arg... France,* quarante-cinq ans

Hospitalisée du 8 avril 1960 au 4 juin 1960 et du 22 septembre 1960 au 26 novembre 1960 à l'occasion d'épisodes féconds d'un syndrome délirant chro-

nique ; thèmes peu systématiques d'influence et de persécution ; phénomènes psycho-sensoriels multiples, surtout auditifs et cénesthésiques. Traitée depuis de façon ambulatoire.

Scolarité primaire, sans C.E.P. Femme de chambre, se marie à vingt ans avec un ajusteur, dont elle a sept enfants, le premier né en 1936, le dernier en 1958.

Début des troubles après cette dernière naissance. En 1959, séjour en clinique de trois semaines, sismothérapie, amélioration incomplète.

Lors de la première hospitalisation, on note : prise de la pensée, hallucinations auditives (injures, grossièretés : « grosse coche... » — commentaire des actes), cénesthésiques (on « l'ébranle, lui arrache le cœur, la fait éclater sans fin » — « parcourue par des courants électriques »), visuelles (déplacements d'objets), gustatives et olfactives (goûts désagréables, odeurs nauséabondes). Le « qui », le « pourquoi » et le « comment » de ces phénomènes d'influence et de persécution sont peu explicites : magie ou appareillage scientifique, méchanceté ou jeu inconsciemment cruel des persécuteurs dont l'identité est inconnue.

Le traitement par réserpine, sans faire disparaître les phénomènes psycho-sensoriels, les rend supportables, amène une certaine désaffection à leur égard, et permet le retour au foyer et la reprise de l'activité ménagère. Mais celle-ci est gênée par l'asthénie et la bradykinésie dues à la réserpine, que la malade interrompt.

Nouvel épisode paroxystique, hospitalisation, traitement par chlorpromazine et butyrophénone, évolution identique. Cette fois, la malade se plie à la discipline des consultations périodiques et de la prise du traitement, malgré la persistance des manifestations akinétiques gênantes.

C'est dans l'espoir de diminuer celles-ci que nous remplaçons le 17 février 1961 la chlorpromazine par la *thioridazine* 150 mg, en maintenant la butyrophénone 4,5 mg.

Deux mois plus tard, nous constatons non seulement la diminution espérée des troubles secondaires, mais la consolidation inattendue de l'amélioration : disparition totale de la réticence, désaffection plus complète à l'égard des hallucinations dont l'intensité est encore réduite.

Devant ce résultat, poursuite de la thioridazine seule, 300 mg, réduite à 200 mg après cinq mois. Après plus d'un an de traitement, l'amélioration se maintient. S'il n'y a pas de prise de conscience de l'état pathologique, on note la rationalisation à la fois des phénomènes psycho-sensoriels et de l'action du traitement : « Ce sont les voisins qui sont responsables ; c'est un jeu scientifique, pratiqué sans méchanceté, mais dont l'effet est pénible pour la victime quand l'état général est déficient ; le traitement améliore l'état général, ce qui rend à nouveau réfractaire à ces expériences... »

Notation du résultat : +++.

- OBS. N° 20 : *Mme Mal... Denise,* trente-neuf ans

Hospitalisée le 20 janvier 1961 pour la cinquième fois : nouvelle rechute rapide, après arrêt du traitement, d'un syndrome délirant chronique. Hallucinations audi-

tives et psycho-motrices très actives, thèmes flous de persécution, sorcellerie et salvation érotomaniaque. Fond fruste.

Pas de C.E.P., exploite avec son mari une petite ferme en location ; une fille née en 1954, un enfant décédé à deux jours en 1957.

Début des troubles deux mois après cette dernière naissance. L'explosion brutale des manifestations délirantes polymorphes, qui provoquent deux hospitalisations successives en 1957, et leur sédation rapide et complète font alors porter le diagnostic de bouffée délirante.

Mais la récidive en 1959 provoque une hospitalisation plus longue, le processus chronique s'affirme, le traitement n'obtient plus la rémission complète, mais seulement la désaffection à l'égard de phénomènes psycho-sensoriels moins actifs. La malade ne comprend pas la nécessité d'un traitement permanent, dont l'arrêt provoque des rechutes de plus en plus proches et rebelles, en 1960 et enfin en 1961.

Si les troubles de l'humeur transitoires qui accompagnent les poussées évolutives vont de la dépression avec pleurs et même idées de suicide à l'excitation agressive, le syndrome délirant varie peu dans la richesse de ses manifestations hallucinatoires et la pauvreté de l'élaboration des thèmes : influence, sorcellerie, envoûtement, possession (son mari, sa famille, un prêtre veulent se rendre maîtres d'elle, la forcer à faire du mal), grandeur (elle est sainte, femme d'archevêque !), érotomanie (un autre prêtre, qui l'aime, la soutient et la protège contre ses persécuteurs).

Tous ces personnages sont en relation permanente avec elle de multiples façons : par « crochet » (hallucinations psychiques) par la « voie des airs » (hallucinations auditives), par sa bouche, sa gorge, son estomac, son ventre (hallucinations psycho-motrices).

Le traitement est repris par chlorpromazine et réserpine, efficaces lors des épisodes antérieurs. Cette fois, il n'y a pas d'amélioration et l'augmentation des doses ne fait qu'accroître les manifestations extra-pyramidales secondaires : hypertonie, tremblement d'attitude important, akathisie et tasikinésie, sialorrhée.

Après trois mois, substitution, à chlorpromazine et réserpine, de *thioridazine* 750 mg pendant dix jours, 1 g pendant cinq jours. Il est remarquable de noter la disparition du syndrome neuroleptique, à l'exception d'un tremblement léger lorsque la thioridazine est portée à 1 g (à cette dose, on observe également des troubles de l'accommodation avec vision trouble). Malheureusement, l'échec demeure total en ce qui concerne l'état psychotique. Il en sera de même lorsqu'on reprendra la réserpine en association : réserpine 4 mg, thioridazine 600 mg pendant quinze jours ; réserpine 6 mg, thioridazine 300 mg pendant encore deux mois.

Notation du résultat : 0.

• OBS. N° 21 : *Mme Pre... Suzanne,* trente-sept ans

Hospitalisée le 20 mai 1961 pour un état délirant subaigu avec hallucinations poly-sensorielles surtout auditives ; thème informe sans rationalisation.

Parents ouvriers agricoles, fratrie de douze enfants, dont une sœur hospitalisée dans le service pour syndrome schizophrénique. Scolarité jusqu'à quatorze ans,

pas de C.E.P. Mariée avec un ouvrier agricole, éthylique et violent : divorce en 1957. Elle en a eu cependant six enfants, dont elle a la garde ; ils sont placés en nourrice. Depuis le divorce, elle est employée de maison chez un médecin.

Début des troubles deux mois avant l'hospitalisation, après une phase prodromique d'asthénie et d'insomnies durant plusieurs mois. Elément peut-être favorisant : elle est devenue en janvier la maîtresse d'un homme qu'elle appelle depuis son « fiancé » bien qu'il ne lui ait jamais parlé mariage ; croyante, elle en ressent un assez vif sentiment de culpabilité et pense qu'elle est punie parce qu'elle « a fauté ».

Elle passe d'abord par une période d'inquiétude délirante, avec impression de malveillance ambiante (« quelque chose se préparait contre moi »), puis apparaissent des hallucinations auditives, d'abord lointaines et incompréhensibles, qui se précisent peu à peu :elle reconnaît certaines voix (son « fiancé », ses patrons actuels, d'anciens patrons), distingue ce qu'on lui dit (reproches, commentaires accusateurs et insultants de sa vie privée ; le « fiancé », par contre, la réconforte et lui promet le mariage). Devinement de la pensée, sans écho, ni commentaire des actes. Dialogue hallucinatoire. Phénomènes cénesthésiques, sensations génitales voluptueuses. Toutes ces manifestations sont vécues dans l'incompréhension : c'est un « roman » qu'elle ne peut s'expliquer.

L'hospitalisation est provoquée par l'éclosion brusque d'un épisode confuso-onirique, avec anxiété et phénomènes psycho-sensoriels multiples, qui ne dure pas plus que le séjour de quelques jours dans le service de neuro-psychiatrie du centre hospitalier. A son transfert dans le service, les troubles de la conscience sont dissipés, l'humeur est relativement atone.

Thioridazine 600 mg, mais devant la tendance extensive des phénomènes psycho-sensoriels (« voix nouvelles de jour en jour », prise de la pensée et de la volonté), série de huit E.C. du troisième au dix-septième jour. Rémission progressive, complète après deux semaines, avec prise de conscience et critique du délire ; l'humeur encore apathique va redevenir gaie et l'activité satisfaisante, avec la poursuite de la thioridazine, réduite à 300 mg après trois semaines. Sortie le 22 juin 1961 ; non suivie car l'employeur, ne pouvant la reprendre, lui a trouvé une nouvelle place dans un autre département, où elle devait être prise en charge par le service d'hygiène sociale.

Notation du résultat : +++.

3) PARAPHRENIE

Nous n'en avons traité par thioridazine que 2 cas, malades de quarante et quarante-huit ans, pendant respectivement 116 et 380 jours.

Deux améliorations nettes, mais non identiques : l'une fait l'objet de l'observation ci-dessous ; l'autre s'est traduite par la sédation des troubles du comportement, autorisant la sortie et la poursuite ambulatoire du traitement, mais le délire fantastique évoluant depuis sept ans persiste sous-jacent.

• OBS. N° 22 : *Mme Gri... Madeleine,* quarante-neuf ans

Hospitalisée pour psychose paraphrénique d'évolution ancienne.

Enfance normale, seconde de six enfants, orpheline de père (serrurier) à douze ans, de mère à seize ans (cause des décès inconnue). Ecole jusqu'à quatorze ans, C.E.P. ; puis travaille dans une teinturerie. Se marie à dix-huit ans avec un ébéniste, dont elle a quatre enfants de 1931 à 1939 : deux filles, dont une décédée à quelques jours, et deux garçons.

Début des troubles en 1948 : est internée dans la Seine à la suite de troubles du comportement en rapport avec un délire interprétatif et revendicatif à thème érotomaniaque, dont l'objet est un inspecteur de police qu'elle poursuit d'une importunité tenace (coups de téléphone plusieurs fois par jour, démarches incessantes, scandale au domicile et au commissariat de police); intrication d'idées de jalousie (influence d'une maîtresse qui détourne l'objet aimé). Hypersthénie.

L'évolution va se faire, après l'apparition de thèmes mégalo-maniaques (fille du prince de Bourbon, reine de France, princesse de Paris, descendante d'Henri IV...), vers un délire fantastique expansif.

Elle est transférée en 1951 à l'hôpital psychiatrique de Fains-les-Sources, où elle subit plusieurs séries d'électro-chocs au cours d'épisodes d'excitation. La chlorpromazine apporte peu de résultats.

Le mari, qui vit à Paris avec une autre femme, se désintéressant totalement de la malade, elle est transférée en 1957 dans le service, à la demande de sa fille, qui habite dans le département.

A l'entrée, très réticente quant à son délire, qui affleure cependant sous forme de propos incohérents, elle est encore sthénique, agressive, opposante. Le traitement par réserpine va apporter une nette détente dans le comportement qui autorise, fin 1957, un essai de sortie chez la fille. Malheureusement, la malade interrompt son traitement et, après quelques mois, la réapparition de troubles graves du comportement (menace de tuer sa fille) amène une nouvelle hospitalisation.

La reprise du traitement par réserpine, puis lévomépromazine, apporte à nouveau la sédation : Mme G... va peu à peu acquérir une excellente adaptation dans le service, s'occupant activement à divers travaux ; elle s'isole pourtant volontiers et n'entretient que des relations superficielles avec ses compagnes. Dans le tête-à-tête, altière, pleine d'aisance, plaisantant facilement, elle exprime vite son agressivité dès qu'on tente d'explorer le délire. Malgré sa réticence, elle laisse échapper des phrases significatives : elle a 1.959 ans, est née dans 32 pays ; de ses innombrables enfants, certains ont 75 ans ; est Dieu et aussi préfet de police, parle d'ici et commande à ses policiers dans tous les pays...

Thioridazine 300 mg à partir du 9 février 1961. Il ne semble pas y avoir d'abord de modification, le comportement demeurant aussi satisfaisant ; mais, après plusieurs mois, nous assistons à un « enkystement » progressif du délire qui aboutit, après dix mois, à la négation complète de celui-ci. Le ton parfaitement adapté, l'apparence de parfaite bonne foi qui accompagnent ces dénégations sont remarquables, contrastant avec l'agressivité antérieure : « Oh ! comment aurais-je pu dire des choses pareilles ? Vous vous rendez compte de la prétention que j'aurais eue. »

Sans doute ne peut-on considérer ce résultat, en l'absence de prise de conscience et de critique, comme une véritable guérison. Il semble cependant qu'il s'agisse d'une amélioration nettement supérieure aux précédentes. Une nouvelle tentative de sortie est envisagée.

A noter aussi le réveil esthétique qui a fait prendre conscience à Mme G... de son obésité, consécutive aux neuroleptiques antérieurs. Elle a réclamé elle-même une « cure d'amaigrissement », qu'elle a suivie avec discipline, perdant 11 kg en un an (90 kg au départ).

Notation du résultat : ++.

* *

Pour l'ensemble de ces syndromes délirants, nous avons utilisé la thioridazine à des doses variant de 100 mg à 1 g (dans 1 cas, pendant cinq jours : *obs. n° 20*), le plus souvent 300 à 600 mg au début.

C'est chez certaines de ces malades que nous avons observé, au début de notre expérimentation, des rechutes à la suite d'une réduction trop rapide et trop précoce de la posologie. Ces rechutes ont nécessité en général l'administration plus prolongée d'une dose plus forte de thioridazine, sans permettre, dans un cas, de retrouver le niveau d'amélioration antérieur.

Ces observations et la suite de notre expérimentation nous ont confirmé dans la notion que nous avons déjà exprimée pour l'ensemble des psychoses chroniques : la nécessité de ne réduire la posologie que progressivement et prudemment, « à la demande ».

Par ailleurs, comme dans les états schizophréniques, il nous paraît nécessaire de prolonger plusieurs mois l'administration de thioridazine à dose suffisante avant de conclure à un échec, en particulier dans les cas d'évolution chronique rebelle. En effet, si l'amélioration se dessine le plus souvent au bout de une à trois semaines, pour se compléter d'ailleurs dans un temps très variable de quinze jours à cinq mois (jusqu'à dix mois dans un cas), elle n'est apparue, une fois, qu'après trois mois de traitement.

Mayer [37], qui considère les psychoses hallucinatoires comme une des principales indications de la thioridazine, écrit à ce propos :

> « Sous l'effet du traitement, les hallucinations perdent leur caractère pénible ; tout en conservant leur actualité, elles ne sont plus impératives. Le malade les considère avec indifférence, comme si elles lui étaient devenues étrangères. »

On connaît bien cet effet du traitement neuroleptique chez les délirants chroniques, effet qui s'exerce d'ailleurs aussi bien dans le domaine des thèmes délirants proprement dits que des phénomènes

psycho-sensoriels de tous types. C'est sur cet effet que peut parfois s'appuyer une psychothérapie féconde.

Au minimum, cette indifférence à l'égard des phénomènes délirants, qui s'exprime souvent par la formule : « Je ne m'en occupe plus », permet-elle, avec le retour d'un comportement satisfaisant, une meilleure adaptation sociale.

Ce qui nous a également frappé chez ces délirantes améliorées par la thioridazine, à côté de cet éloignement des préoccupations délirantes, c'est la qualité de la reprise de contact avec autrui, telle qu'elle s'exprime par exemple dans la dégradation des conduites de réticence pathologique. En effet, la dissociation de ces dernières est, dans une large mesure, le garant de la désaliénation, au sens étymologique du terme. La levée des réticences s'observe sans doute avec toute thérapeutique dès le moment où elle est bénéfique ; elle nous a semblé particulièrement rapide et facile avec la thioridazine et c'est là un critère d'activité qu'il convient de souligner.

D. — DÉMENCES PRÉ-SÉNILES ET SÉNILES AVEC AGITATION

Nous avons traité par la thioridazine 5 démentes plus ou moins turbulentes, âgées de soixante-deux à quatre-vingt-six ans, âge moyen soixante-huit ans, pendant 43 à 383 jours, 244 jours en moyenne.

Les résultats, jugés bien sûr sur la seule éventualité d'une sédation de l'agitation et d'une amélioration de la sociabilité, sont : 1 échec, 2 améliorations légères, 2 améliorations nettes.

Trois de ces 5 malades étaient pourtant restées turbulentes malgré la chlorpromazine, parmi lesquelles nous relevons avec la thioridazine un échec, une amélioration légère et une amélioration nette.

En dépit du petit nombre d'observations, l'intérêt de la thioridazine nous paraît certain chez les séniles agitées, en particulier parce que la tolérance permet d'utiliser des doses notablement plus fortes qu'on ne pourrait le faire avec d'autres neuroleptiques.

Nous avons ainsi donné deux fois 150 mg de thioridazine par jour et trois fois 300 mg. Cette dernière dose a été fort bien supportée et c'est chez une malade recevant 150 mg (âgée de quatre-vingt-six ans, il est vrai) que nous avons été amené à réduire, puis à arrêter le traitement, devant une somnolence diurne persistante.

Kral [32], qui a utilisé la thioridazine chez 37 psychotiques âgés en moyenne de quatre-vingt-un ans (soixante-sept à quatre-vingt-douze ans), la considère comme « le médicament le mieux adapté aux

troubles mentaux présentés par des vieillards ». Utilisant des doses modérées (20 à 200 mg) chez ces malades très âgés et encore suffisamment adaptés pour vivre en hospice, il constate, en effet, 18 améliorations très importantes, 11 améliorations nettes et 8 échecs, sans noter, comme avec la chlorpromazine, de somnolence ni d'asthénie.

Ces observations recoupent celles de JUDAH et coll. [28] faites au contraire chez des psychotiques graves internés depuis longtemps, âgés en moyenne de soixante-trois ans. Ces auteurs ont pu atteindre la dose relativement considérable de 700 mg par jour sans intolérance sérieuse. Utilisant la technique de l'administration parallèle de placebo à un groupe témoin, ils ne constatent que 2 améliorations sur 13 sujets de ce groupe, pour 13 améliorations significatives parmi les 20 malades recevant la thioridazine.

E. — ARRIÉRATION MENTALE

1) EPILEPTIQUES ET DEBILES MENTALES AVEC TROUBLES DU CARACTERE

Vingt débiles mentales, dont 7 épileptiques, présentant des troubles caractériels plus ou moins permanents, âgées de dix-neuf à soixante-huit ans, âge moyen trente-sept ans, ont été traitées pendant 10 à 383 jours, 199 jours en moyenne, par la thioridazine, à la dose quotidienne de 50 à 750 mg par jour. En fait, les doses importantes de 750 et 600 mg n'ont été utilisées que deux fois, de façon transitoire, pour juguler un épisode d'excitation. De façon prolongée, la posologie utile s'est située en général entre 150 et 300 mg.

Jugés sur le niveau de sociabilité, les résultats chez ces 20 malades se répartissent en 4 échecs, 6 améliorations légères, 7 améliorations nettes et 3 très importantes.

Chez 6 malades qu'aucun traitement n'avait pu rendre supportables, nous notons 3 échecs, 1 amélioration légère, 1 nette et 1 très importante.

Mais, plus que leur nombre, c'est la qualité des améliorations qui paraît remarquable. Elle nous a très vite été signalée par le personnel infirmier, heureusement surpris par le changement survenu dans l'attitude de ces malades qui ne facilitent pas habituellement leur besogne.

Loin d'un effet purement sédatif, il s'agit d'une transformation globale du comportement de ces malades qui se montrent moins irritables, moins susceptibles, moins revendicantes, plus dociles, en un

mot plus sociables, en même temps que leur activité devient plus suivie, moins brouillonne, plus pragmatique.

Ces modifications du comportement nous paraissent essentiellement liées à une action sur l'humeur, plus égale, « détendue », atteignant quelquefois l'euphorie dans les premiers jours.

Pauig et coll. [38] qui ont consacré une publication à l'action de la thioridazine sur les troubles du comportement des épileptiques, obtenant, sur 100 cas, 61 améliorations importantes et 28 améliorations notables, décrivent des modifications similaires du comportement.

Ils observent également une diminution de la fréquence des crises comitiales. Dans notre cas, les 7 épileptiques de ce groupe avaient depuis longtemps un traitement anti-comitial équilibré, que nous avons bien entendu poursuivi, et ne présentaient pratiquement plus de crises. Une seule a eu, au cours du traitement par thioridazine, deux crises généralisées le même jour, mais l'enquête a révélé qu'elle avait, depuis plusieurs jours, « triché » sur la prise de son traitement (cf. infra, « Tolérance et incidents », p. 75).

En dehors de ces traitements anti-comitiaux, nous avons été amené à associer transitoirement différents traitements lors d'épisodes dysthymiques (excitation ou dépression) : sismothérapie (1 cas), chlorpromazine (3 cas), citrate de lithium (1 cas), imipramine (2 cas).

2) OLIGOPHRENIES AVEC ERETHISME PSYCHO-MOTEUR

Par contraste, la thioridazine a été relativement décevante chez les 8 oligophrènes turbulentes chez qui nous l'avons essayée, puisque nous avons enregistré 6 échecs complets et seulement 2 améliorations nettes. Il est vrai que ces deux améliorations se recrutent parmi les 5 cas dont l'éréthisme n'avait cédé à aucun traitement antérieur.

Chez ces malades, dont le niveau allait de l'imbécillité à l'idiotie profonde, âgées de dix-neuf à quarante-sept ans, vingt-neuf ans en moyenne, nous avons administré la thioridazine pendant 25 à 208 jours, 103 jours en moyenne, à des doses variant de 150 mg à 1 g (pendant 109 jours sans succès dans 1 cas déjà cité).

Les deux améliorations se sont maintenues avec respectivement 300 et 600 mg, mais avec association de 75 mg de lévomépromazine devant un début de rechute dans un cas et, dans l'autre, contrôle d'une phase d'excitation par l'association, pendant un mois, de citrate de lithium à la dose quotidienne de 1,5 g.

L'échec relatif de la thioridazine ne nous étonne d'ailleurs pas chez ces malades : on sait que l'agitation « organique » est la moins sensible aux neuroleptiques, surtout lorsqu'ils ne sont pas doués d'une action fortement sédative.

F. — PERSONNALITÉS PSYCHOPATHIQUES AVEC TROUBLES DU COMPORTEMENT

Il s'agit de 7 malades, âgées de vingt et un à cinquante-quatre ans, âge moyen trente-quatre ans, que nous avons traitées pendant 8 à 386 jours, 180 jours en moyenne, par la thioridazine à des doses de 150 à 400 mg, 300 mg le plus souvent.

On peut, bien entendu, suivant le plan auquel on se place, classer ces malades comme des succès des traitements antérieurs si l'on considère les rémissions plus ou moins longues des troubles paroxystiques de l'humeur et du comportement qu'elles ont présentés, ou, au contraire, comme des échecs, devant la récidive périodique de ces troubles et surtout leur attitude permanente et leur incapacité à trouver une insertion sociale durable.

C'est ce dernier point de vue qui nous a retenu et c'est en fonction de lui que nous avons noté l'action de la thioridazine : 2 échecs, 3 améliorations légères et 2 améliorations nettes.

Nous ne pouvons que rapprocher ces améliorations de celles que nous avons observées chez des débiles caractérielles : chez ces malades susceptibles, irritables, chagrines, toujours prêtes à projeter leur culpabilité et à imputer systématiquement leurs difficultés à autrui, c'est en un mois environ, la même « détente » progressive de l'humeur qui se traduit, dans les meilleurs cas, par l'amélioration parallèle de la sociabilité et de l'activité.

(Signalons pourtant, dans un cas, une aggravation paradoxale marquée par les manifestations inverses de subexcitation, susceptibilité, importunité.)

Cet aspect original de l'activité de la thioridazine trouve peut-être un éclairage complémentaire dans les observations de Mayer [37] qui, en dehors de son essai de la thioridazine chez des malades mentaux, en a étudié les effets chez 5 volontaires et qui écrit à ce sujet :

> « Dans l'ensemble, leurs auto-observations et nos propres constatations confirment l'impression de calme et de détente sans atteinte de l'initiative personnelle que nous avions notée chez les malades psychiatriques. Les sujets interrogés ont été unanimes à signaler cette agréable détente, allant de pair avec une impression de mieux-être et une grande lucidité intellectuelle. »

TOLERANCE ET INCIDENTS

Nous avons systématiquement recherché, chez nos malades, les signes possibles d'une quelconque intolérance à la thioridazine. Disons d'emblée, avec tous les auteurs, que, si la thioridazine, comme toute médication active, n'est pas totalement exempte d'incidences secondaires parfois gênantes, elle apparaît actuellement comme l'un des neuroleptiques les mieux tolérés.

A. — APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

1) POULS

Comme la chlorpromazine [21] et la plupart des phénothiazines neuroleptiques, la thioridazine provoque souvent, dans les premiers jours, une tachycardie transitoire, dépassant rarement 100 pulsations/seconde (Delay et coll. [19] signalent une accélération du pouls à 110-120 chez 7 malades et par contre une bradycardie discrète chez 1 malade, sur 35). Elle n'est généralement pas perçue par le sujet : 3 de nos malades seulement se sont plaintes de palpitations au début du traitement.

2) TENSION ARTERIELLE

Par contre, l'incidence sur la tension artérielle, diversement appréciée selon les auteurs, a été relativement fréquente et parfois importante chez nos malades, incidence double et non obligatoirement liée : d'une part, diminution permanente des chiffres de T.A., d'autre part, manifestations d'hypotension orthostatique se traduisant par des « vertiges » ou « malaises » au lever, exceptionnellement des lipothymies.

Rémy [40] trouve que la T.A. « baisse en général de 10 à 20 mm Hg dans les premiers jours de la cure et se stabilise ensuite ». Delay et coll. [19] notent une baisse de 2-3 cm de mercure, les premiers jours dans 8 cas, pendant tout le traitement dans 2 cas

(sur 35 malades); Riser et coll. [42] constatent une hypotension dans 6 cas sur 28 ; Fulton [24], chez 1 malade sur 23.

D'autre part, l'hypotension orthostatique est observée par Azima et coll. [2] dans 7 cas sur 75, et par Kinross-Wright [31] chez 6 malades sur 198.

Pour notre part, nous répartissons nos 146 malades, selon le comportement de leur tension artérielle, en plusieurs groupes :

a) Pas de modification de la pression de base ..... 78 cas
dont 5 cependant avec malaises au lever dans les premiers jours, et 6 au contraire après deux à six mois de traitement à doses relativement importantes (300 mg et plus), réagissant favorablement à la diminution de celles-ci.

b) Diminution transitoire, généralement 2-3 cm de mercure, portant sur la maxima et la minima, dans la première semaine (chiffres min. observés : 9/5) ..... 14 cas

c) Hypotension progressive en deux à quatre semaines, en moyenne à 10/6 ou 9/5 (min. observé : 8/4), remontée secondaire et stabilisation en général à 12/7 ou 11/6 .. 34 cas
dont 2 avec hypotension orthostatique dans les premiers jours et 7 de façon plus prolongée.

d) Hypotension progressive similaire, mais sans remontée spontanée ; au contraire, labilité tensionnelle avec chiffres atteignant 6/4 ..... 10 cas
dont 6 avec tendance lipothymique.
Stabilisation tensionnelle obtenue :
— chez 4 malades, par réduction de fortes doses de thioridazine (600 mg et plus);
— chez 6, traitées à dose moyenne, par une cure de dix jours de D.O.C.A. 5-10 mg intra-musculaire.

e) Malades présentant au départ une hypertension modérée (max. ⩽ 20), non traitée ..... 7 cas
— 4 H.T.A. bien tolérées, traitement par thioridazine seule : stabilisation de la T.A. dans la normale, après une phase d'hypotension dans 2 cas (minimum à 10/6 et 9/4);
— 2 H.T.A. avec signes subjectifs, association de 10-méthoxy-déserpidine à la thioridazine : évolution identique, en quelques semaines, avec phase d'hypotension (minimum : 10/6 et 12/6);
— 1 H.T.A., bien tolérée, non modifiée par le traitement.

f) Observations particulières :

Il s'agit tout d'abord de deux malades chez qui nous avons associé l'iproniazide à la thioridazine.

— Chez l'une, présentant une hypertension modérée, nous avons assisté à une chute lentement progressive de la T.A. jusqu'à 9/6 avec tendance lipothymique. Normalisation par remplacement de l'iproniazide par le nialamide et D.O.C.A. 10 mg pendant cinq jours.

— Chez l'autre malade, nous avions débuté le traitement par thioridazine et imipramine. T.A. au départ à 11/6, baisse à 8/4 dans les premiers jours, mais sans signes subjectifs et remontée rapide à 11/6. Au vingt-troisième jour de traitement, substitution de l'iproniazide à l'imipramine : cinq jours plus tard, état syncopal avec T.A. à 6/4. Malgré l'interruption de la thioridazine, la réduction de l'iproniazide et l'administration prolongée de D.O.C.A., la T.A. n'est revenue aux chiffres antérieurs que secondairement, après arrêt de l'iproniazide.

Ces deux observations nous rendent très prudents dans l'association de thioridazine et iproniazide, malgré un troisième cas dont la T.A. n'a pas été modifiée par thioridazine 100 mg, iproniazide 75 mg et lévomépromazine 50 mg.

Nous devons signaler encore un état syncopal spectaculaire, au point d'en imposer d'abord pour un infarctus du myocarde, survenu brusquement au dix-huitième jour du traitement (thioridazine : 400 mg) chez une malade dont la T.A. était restée stable jusque-là. Cet état a réagi rapidement au traitement symptomatique et est demeuré sans suite, malgré la poursuite de la thioridazine (150 mg par prudence pendant trois semaines, puis, progressivement, jusqu'à 450 mg).

Au total, nous trouvons des modifications plus ou moins importantes de la tension artérielle chez la moitié à peu près de nos malades. Nous avons tenté d'associer différents « correcteurs » (heptaminol, nicéthamide, camphre-sulfonate de pipérazine), qui nous ont paru assez décevants. Seules les amines vaso-pressives *per os* à doses suffisantes (chlorhydrate de m-éthylamino-éthanol-phénol-racémique, néosynéphrine : 45 à 90 mg) semblent intéressantes, puisque, sur 30 malades qui en ont reçu avec la thioridazine, la tension artérielle ne s'est pas modifiée dans 20 cas et qu'elle n'est jamais descendue au-dessous de 9/4 chez les 10 autres. D'autre part, 3 de ces malades seulement ont présenté des troubles orthostatiques dans les premiers jours du traitement.

B. — TUBE DIGESTIF

La plupart des auteurs notent la bonne tolérance digestive de la thioridazine. Seul Fulton [24] a observé des vomissements importants chez 2 malades sur 33.

D'autre part, plusieurs auteurs ont pratiqué des tests hépatiques systématiques sans observer d'anomalies. C'est le cas de Keup [29] chez 10 sujets, alors qu'il note un dysfonctionnement des cellules hépatiques chez 10 malades sur 61 recevant de la chlorpromazine. Aucune anomalie des tests hépatiques n'est non plus retrouvée par Kinross-Wright [31] chez 34 malades suivis pendant dix semaines, ni par Rémy [40] chez 28 malades dont 10 traités depuis près de deux ans et 10 depuis un an.

Pour notre part, nous n'avons observé que des nausées matinales épisodiques, dans 4 cas, et, dans 4 autres, quelques petits vomissements bilieux matinaux, survenant d'ailleurs sur un terrain de dyskinésie vésiculaire antérieure.

Plusieurs malades se sont cependant plaintes de gastralgies après la prise de thioridazine en solution, et une seule après l'absorption de dragées, qui s'est trouvée bien de les prendre enrobées de gel de polysilane.

C. — RÉACTIONS CUTANÉES OU ALLERGIQUES

La majorité des auteurs soulignent l'absence de ces réactions, en particulier de phénomènes allergiques parmi le personnel. Delay et coll. [19] ont cependant observé 1 cas d'érythème noueux et 1 cas d'œdème de Quincke, chez 35 malades.

Si nous n'avons noté aucune allergie dans le personnel soignant, nous relevons que 2 malades ont présenté, sous traitement, un érythème prurigineux des membres supérieurs, cédant rapidement aux anti-histaminiques. Deux autres malades se sont plaintes de prurit simple des membres supérieurs, d'ailleurs discret.

D. — SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

Dans ce domaine, l'impression de « bouche sèche » est un symptôme fréquemment rencontré, à prédominance matinale, presque constant dans les premiers jours du traitement à forte dose. Il a persisté, de façon simplement gênante mais rebelle, chez 37 de nos 146 malades.

Autres symptômes rencontrés :

— impression de « nez bouché », plus ou moins durable, dans 7 cas ; impression de brûlure des paupières dans 1 cas ;

— des « bouffées de chaleur » dans 3 cas, et des sueurs dans 2 cas, au début ;

— de la congestion matinale du visage dans 1 cas ;

— de l'hypersalivation, modérée et sans sialorrhée, dans 4 cas.

E. — APPAREIL URINAIRE

Nous avons noté :

— 1 rétention partielle d'urines chez une malade recevant également de l'imipramine, rémission rapide ;

— 1 dysurie durant vingt-quatre heures (Azima et coll. [2] en ont également observé 3 cas chez 75 malades et Flügel et coll. [23], 2 cas sur 68);

— 1 épisode unique d'incontinence nocturne chez 2 malades non coutumières de ce genre d'incident.

F. — GLANDES ENDOCRINES

La thioridazine a eu, chez nos malades, un retentissement endocrinien plus notable que n'en ont observé la majorité des auteurs. Seuls, Delay et coll. [19] avaient souligné l'importance théorique des galactorrhées présentées par bon nombre de leurs malades.

Parmi nos 146 malades, nous ne relevons que 5 galactorrhées, mais le plus souvent importantes et rebelles, cependant que 5 autres malades se sont plaintes de congestion mammaire sans écoulement de lait.

Mais, parmi les 73 malades en période d'activité génitale, suivies assez longtemps sous thioridazine pour permettre l'étude du cycle menstruel, nous notons 19 aménorrhées, 3 oligoménorrhées avec hypoménorrhée, 1 anisoménorrhée et 1 pollakiménorrhée.

Ces dérèglements menstruels apparaissent de façon assez capricieuse, soit dès le début, soit après plusieurs mois de traitement, et se régularisent parfois spontanément après quelques mois.

Au total, cependant, les pourcentages de ces troubles demeurent relativement faibles et, en tout état de cause, il n'est pas possible de les comparer aux chiffres rapportés par Py et Mathieu [39], qui

constataient une fréquence plus élevée des galactorrhées et troubles du cycle avec les phénothiazines à chaîne latérale hétérocyclique qu'avec celles du type chlorpromazine-lévomépromazine.

Par ailleurs, nous devons signaler, chez 12 malades, l'ébauche d'un syndrome polydipsie-polyurie, très modéré, le volume des urines de vingt-quatre heures ne dépassant 2 litres que chez une malade, où il atteint parfois 3 litres. Il peut être intéressant néanmoins de rapprocher ce fait de l'observation rapportée par VALLAT et coll. [49], d'un authentique diabète insipide au cours d'un traitement par chlorpromazine.

G. — POIDS

Contrairement aux auteurs consultés, nous avons observé, dans un nombre de cas non négligeable, une incidence de la thioridazine sur l'appétit et le métabolisme, semblable à celle d'autres neuroleptiques [1, 13, 21], se traduisant par une prise de poids en excès.

Chez 24 de nos malades, nous constatons une prise de poids de 2 à 17 kg en un à douze mois, en moyenne 1,5 kg par mois. Il est vrai que, si chez quelques malades cet engraissement prend l'allure d'une marche inexorable à l'obésité, il est le plus souvent capricieux et parfois transitoire et régressif. D'autre part, ces prises de poids nous ont paru, mieux qu'avec d'autres neuroleptiques, réagir au traitement par les psychotoniques anorexigènes, les diurétiques sulfamidés et éventuellement l'extrait thyroïdien.

En particulier, ces malades semblent, mieux qu'avec d'autres neuroleptiques, comprendre l'intérêt d'une perte de poids et se soumettre à la discipline diététique. Nous avons même vu une obèse, très indifférente antérieurement, demander une « cure d'amaigrissement » et en suivre fidèlement les prescriptions.

Il faut signaler également deux malades amaigries qui ont retrouvé, sous thioridazine et sans autre médication, un poids normal et s'y sont stabilisées.

H. — SYMPTOMES NEURO-PSYCHIATRIQUES

Reprenant ci-dessous plus en détail l'étude du syndrome neuroleptique, nous nous bornerons ici à dénombrer les malades chez qui ces manifestations ont pu être considérées comme des incidents, nécessitant un ajustement du traitement ou l'adjonction de correcteurs

anti-parkinsoniens (trihexyphénidyle, chlorhydrate d'orphénadrine) ou psychotoniques (8228 RP, LA 956), et à répertorier les quelques troubles secondaires, d'ordre neuro-psychiatrique, qui ne font pas partie à proprement parler du syndrome neuroleptique.

1) SYNDROME NEUROLEPTIQUE

Nous avons dû interrompre le traitement chez 6 malades, dont 1 traitée par association de thioridazine et réserpine, pour des manifestations du syndrome hyperkinéto-hypertonique (akathisie, tasikinésie avec agitation anxieuse). Par contre, 2 malades, antérieurement intolérantes à divers neuroleptiques, ont supporté la thioridazine sans incident notable.

Chez 15 autres malades, l'apparition de signes de la série akinétique (le plus souvent, nous le verrons, pour des doses relativement fortes, prolongées plusieurs mois) nous a amené à réduire la posologie.

2) SOMNOLENCE DIURNE

Elle peut être observée soit en début de traitement de façon transitoire (9 cas), soit après plusieurs mois, nécessitant un ajustement de la dose (8 cas).

3) CRISES COMITIALES

Nous avons déjà cité cette débile épileptique qui a présenté deux crises généralisées, mais qui avait négligé son traitement anti-comitial depuis quelques jours. L'E.E.G., pratiqué deux jours plus tard, n'a pas montré d'aggravation.

Une autre épileptique, traitée par phénobarbital 0,20 g, thioridazine 1 g, a eu plusieurs absences au quatrième mois et l'E.E.G. a montré une légère aggravation des accidents typiques.

Une oligophrène, dont l'E.E.G. présentait antérieurement des signes de comitialité, mais sans manifestations cliniques, a eu une crise généralisée unique au cours du traitement par thioridazine et lévomépromazine, sans modification de l'E.E.G.

Une quatrième malade a présenté, au trentième jour de traitement, sa première crise comitiale généralisée, mais elle recevait également 200 mg d'imipramine. L'E.E.G. n'a pas montré d'altération typique de comitialité ; la malade a cependant eu une seconde crise au septième mois, malgré la réduction de l'imipramine à 75 mg et l'association de phénobarbital 0,10 g.

Enfin, une dernière malade, recevant 800 mg de thioridazine, avec un E.E.G. antérieur normal, a fait deux crises atypiques à quelques jours d'intervalle après un mois de traitement, l'E.E.G. immédiat ayant un aspect post-critique. Poursuite de la thioridazine à 600 mg, pas d'autres crises, E.E.G. normal deux mois plus tard.

4) TROUBLES VISUELS

Nous avons fait allusion aux observations de May et coll. [36] qui ont observé, chez 4 malades sur 5 traités par 3-4 g de thioridazine, des rétinopathies pigmentaires, dont 2 avec héméralopie et vision centrale diminuée. L'étude ophtalmologique de ces cas a été faite par Weekley et coll. [50]. Rappelons que Rémy [40] avait observé des troubles semblables avec des phénothiazines pipéridinées et halogénées.

Trois de nos malades se sont plaintes de vision trouble au début du traitement (impression de « brouillard »), après la prise matinale. Ces incidents, d'ailleurs transitoires, relèvent vraisemblablement d'une action sur l'accommodation, car l'étude du fond d'œil n'a révélé aucune anomalie.

I. — EXAMENS COMPLÉMENTAIRES SYSTÉMATIQUES

Nous avons fait pratiquer systématiquement, avant et pendant le traitement, chez un certain nombre de malades choisies au hasard, des vitesses de sédimentation, numérations et formules sanguines, électrophorèses des protéines sériques avec dosage des protides sanguins totaux.

1) V.S.

Son étude, chez 16 malades, a montré des variations dans les deux sens, non caractéristiques, et restant dans les limites de la normale.

2) N.F.S.

Il n'a jamais été observé, avec la thioridazine, d'incidence grave dans ce domaine. Rémy [40], sur 152 malades, a observé seulement une tendance leucopénique chez 4 sujets, avec retour spontané à la normale. Delay et coll. [19], chez 30 malades dont la N.F.S. a été établie une fois par semaine, constatent une neutropénie modérée dans

7 cas, neutropénie importante dans 1 cas et, chez 2 derniers sujets, une leucocytose avec polynucléose en rapport avec des infections locales intercurrentes.

Nous avons fait pratiquer les N.F.S. chez 13 malades avant thioridazine, puis après deux à cinq semaines de traitement, et chez 7 d'entre elles, qui ont pu être suivies sous thioridazine, après huit ou neuf mois.

L'analyse des chiffres fait apparaître les données suivantes :

Hématies :

— inchangé : 6 cas ;
— correction totale ou partielle d'une légère anémie antérieure : 4 cas ;
— apparition d'une tendance anémique normochrome modérée (minimum : 3.450.000 G.R.) : 3 cas.

Leucocytes :

— inchangé : 7 cas ;
— correction totale ou partielle d'une légère leucopénie antérieure : 3 cas ;
— apparition d'une légère leucopénie (5.300 G.B.) : 1 cas ;
— apparition d'une hyperleucocytose avec lymphocytose (maximum : 11.900 G.B.) : 2 cas.

3) ELECTROPHORESE DES PROTEINES

Nous avons fait pratiquer cet examen, dans les mêmes conditions, chez 17 malades (dont 8 suivies sous thioridazine pendant huit à neuf mois).

Bien que les variations ne soient pas univoques, on peut noter, surtout chez les malades longtemps suivies, une tendance à la diminution des albumines (moyenne : 46,9 % chez ces 8 malades, minimum : 42,1 %) avec augmentation des γ-globulines (moyenne : 25,6 % chez les mêmes, maximum : 31,8 %).

La signification de ces modifications nous paraît difficile à dégager, devant ces seuls résultats. Elles diffèrent de celles (elles-mêmes non concordantes) qu'avaient constatées, avec la chlorpromazine administrée de façon chronique *per os* ou par voie rectale, Torre et coll. [48] et Christe [7], mais nous serions enclins à adopter la conclusion de ce dernier :

> « Nous ne pensons pas que l'on soit autorisé, au vu seulement de ces résultats de laboratoire, à parler d'un trouble parenchymateux quelconque ou même d'une atteinte hépatique. »

Aucun fait clinique ne vient, en effet, confirmer cette interprétation. Au contraire, Rémy [41], reprenant récemment les observations de 600 malades, traités depuis plus de cinq ans, « dont plusieurs ont reçu des quantités totales de thioridazine se situant entre 400 et 600 g », confirme l'absence totale de troubles hépatiques, ainsi d'ailleurs que d'autres phénomènes d'intolérance sérieuse, chez ses malades.

* *

Si, d'ailleurs, nous nous sommes efforcés de faire un inventaire aussi complet que possible des incidents observés chez nos malades, en référence aux principaux faits cités dans la littérature, les intolérances qui nous ont amené à interrompre le traitement demeurent exceptionnelles et la tolérance de la thioridazine apparaît, statistiquement, remarquable par rapport aux neuroleptiques d'activité thérapeutique équivalente.

Cette tolérance ne se définit pas seulement de l'extérieur par la moindre fréquence des inconvénients objectifs, elle se définit également au plan subjectif par l'absence de désagréments ressentis par la grande majorité des sujets, voire par l'impression de mieux-être, de quiétude et de sérénité signalée par un nombre non négligeable de malades (sans qu'il s'agisse d'une véritable euphorie avec son risque de toxicomanie).

LE SYNDROME NEUROLEPTIQUE

Dès leurs premiers travaux sur l'utilisation de la chlorpromazine en psychiatrie, en 1952, J. Delay et P. Deniker [11] individualisaient le « syndrome psychique du 4560 RP » qu'ils devaient plus tard dénommer « syndrome neuroleptique » et rattacher au syndrome akinétique sans hypertonie, tel qu'il a été décrit par Lhermitte dans les séquelles de l'encéphalite léthargique.

L'analogie entre les manifestations de la maladie de Von Economo et la symptomatologie secondaire de la chlorpromazine et de la réserpine a, en effet, été soulignée, en 1954, par Steck [44], après que Labhardt [33] ait décrit, en 1953, les premières manifestations d'aspect parkinsonien observées avec la chlorpromazine.

Ce fut le sens d'importants travaux systématiques, poursuivis par J. Delay, P. Deniker et leurs collaborateurs, de montrer que cette symptomatologie « secondaire », engendrée par des produits chimiquement très différents, était le témoin de leur affinité pour les régions basilaires du cerveau et constituait l'un des principaux critères du classement de ces médicaments dans un nouveau groupe [12], pour lequel les mêmes auteurs avaient proposé, dès 1955, une dénomination maintenant unanimement retenue, celle de neuroleptique.

L'introduction des phénothiazines pipérazinées, particulièrement la thiopropérazine, allait leur permettre une étude quasi expérimentale de la sémiologie neurologique des neuroleptiques [16, 18, 14]. Rappelons schématiquement la succession des phénomènes qui peuvent être observés :

— somnolence transitoire, proche du sommeil physiologique (plus nette d'ailleurs avec les neuroleptiques du type lévomépromazine) ;

— syndrome akinétique sans hypertonie ;

— syndrome akinéto-hypertonique, rappelant le parkinsonisme post-encéphalitique.

Des manifestations hyperkinétiques, correspondant au « syndrome excito-moteur » de P. Marie et G. Lévy dans les suites de l'encéphalite léthargique, peuvent apparaître au cours de cette évolution :

— dyskinésies paroxystiques transitoires, généralement précoces, pouvant réaliser des tableaux impressionnants, qui restent assez particuliers aux phénothiazines pipérazinées et aux dérivés d'action voisine (butyrophénones);

— symptômes hyperkinétiques permanents, contemporains de l'hypertonie, dont les plus fréquents sont les tremblements (de type physiologique, d'attitude, plus rarement de repos, pseudo-parkinsonien), mais dont les plus typiques sont les impulsions irrésistibles au mouvement, « impatience motrice » constituant l'akathisie (impossibilité de demeurer assis) et la tasikinésie (besoin impérieux de se déplacer) de Sicard. Avec la thiopropérazine, ces symptômes peuvent réaliser un véritable syndrome hyperkinéto-hypertonique.

* *

L'importance théorique que revêt la possibilité, pour un médicament, de reproduire la symptomatologie de l'encéphalite épidémique nous a incité à la rechercher systématiquement lors de notre essai de la thioridazine.

Delay et coll. [19] ont été les premiers, nous l'avons dit, à observer, chez 2 malades traitées depuis deux mois aux doses de 300 et 500 mg/jour, un syndrome extra-pyramidal net (« fixité du regard, rareté du clignement, hypertonie, roue dentée, exagération des réflexes de posture, hypercrinie, hypersudation »).

Riser et coll. [42], sur 28 cas, observent un syndrome strié, « très minime et non gênant », dans 4 cas, et 1 cas d'akathisie. Bergouignan et coll. [3] observent un syndrome akinéto-hypertonique chez un seul malade sur 61.

Nos observations nous ont permis de retrouver la double notion :

— l'existence d'une incidence extra-pyramidale nette de la thioridazine, incidence qui, rappelons-le, permet de la classer parmi les substances neuroleptiques ;

— mais, d'autre part, le caractère réduit de cette incidence, notion qui prend tout son intérêt au plan pratique où la symptomatologie secondaire peut être considérée comme une complication du traitement, une véritable « maladie thérapeutique » dans certains cas.

La discrétion de ces effets avec la thioridazine s'est traduite non seulement par leur faible fréquence et leur intensité généralement réduite, mais encore par leurs conditions d'apparition. On sait que les facteurs généralement admis comme favorisant l'éclosion du syndrome neuroleptique sont, en dehors de la susceptibilité individuelle, la posologie et la durée de la cure.

Il est remarquable de constater que les manifestations de ce syndrome observées chez nos malades sont apparues le plus souvent après l'administration prolongée de doses relativement fortes : en moyenne, après trois mois (jusqu'à six mois) de traitement à 300 mg par jour.

Et ces manifestations ont rarement dépassé le stade du syndrome akinétique sans hypertonie : il en fut ainsi chez 11 malades sur les 15 chez qui nous avons dû réduire la posologie, comme nous l'avons dit.

Chez certaines, pourtant, le syndrome était net : ralentissement psycho-moteur (parfois péniblement ressenti : « Je me sens momie », nous disait une malade), réduction de l'initiative, amimie, parole rare et brève, perte du balancement des bras à la marche.

Quatre malades seulement (traitées aux doses de 300, 400 et 600 mg dans 2 cas) ont présenté après un à deux mois un syndrome akinéto-hypertonique avec facies figé, rareté du clignement, attitude soudée, ébauche de phénomène de la roue dentée, exagération des réflexes naso-palpébral, mentonnier et myotatique du biceps, diminution de la passivité au ballottement de la main. Dans un cas, tremblement de repos pseudo-parkinsonien léger ; dans un autre, tremblement d'attitude discret.

Chez ces 15 malades, la simple réduction du traitement et quelquefois l'adjonction de correcteurs ont suffi à faire disparaître les manifestations gênantes.

Par contre, nous l'avons vu, nous avons dû interrompre le traitement chez 6 malades qui présentaient des symptômes du syndrome hyperkinéto-hypertonique : la sensibilité individuelle peut expliquer l'apparition relativement rapide (une à quatre semaines), pour des doses comparables à celles que recevaient les autres sujets (200 à 450 mg), d'akathisie et de tasikinésie croissantes chez ces malades, avec tremblement d'attitude net dans 3 cas. Mais l'éclosion parallèle de manifestations paradoxales, agitation anxieuse, turbulence, viscosité, observées habituellement avec les seuls neuroleptiques qui ont une activité extra-pyramidale majeure, peut paraître curieuse. Peut-être faut-il y voir la conséquence de la faiblesse et de la lenteur relative d'apparition de l'effet sédatif de la thioridazine. L'impatience

motrice, non contrôlée, aurait été ressentie de façon plus intolérable. L'observation d'une de ces malades, chez qui nous avons eu l'occasion de reprendre plus tard la thioridazine à dose beaucoup plus forte (900 mg), pourrait confirmer cette interprétation : à cette dose, les manifestations excito-motrices ne sont pas réapparues, elles ont été au contraire remplacées par de la somnolence.

CONCLUSIONS

I. — Au terme de cet exposé, nous pensons pouvoir conclure, des travaux cités et de nos propres observations, que la thioridazine est effectivement un neuroleptique, et un neuroleptique actif. Elle en possède les principales caractéristiques, telles qu'elles ont été magistralement définies par J. DELAY et P. DENIKER [12] qui les résument en cinq critères :

« Action psycholeptique sans action hypnotique.

« Action inhibitrice à l'égard de l'excitation, de l'agitation, de l'agressivité, réduction des états maniaques.

« Action réductrice vis-à-vis de certaines psychoses aiguës et chroniques et vis-à-vis des psychoses expérimentales.

« Importance des manifestations psycho-motrices, neurologiques et neuro-végétatives.

« Prédominance d'action sur les centres sous-corticaux. »

— De fait, la thioridazine est susceptible de développer des effets secondaires puissants, tels qu'on ne peut en observer qu'avec les médicaments neuroleptiques, effets neuro-végétatifs, endocrino-métaboliques et surtout neurologiques, témoins d'une activité sous-corticale principale. Peut-être parce que nous avons utilisé de façon prolongée des doses relativement importantes, nous avons observé ces effets plus fréquemment que la plupart des auteurs. Ils restent pourtant très réduits, tant par leur fréquence que par leur intensité, en comparaison de ceux que développent les autres neuroleptiques, à activité thérapeutique égale.

— Son activité dans les syndromes psychotiques peut être mise en parallèle sans désavantage avec celle de ses devanciers, en particulier du « chef de file », la chlorpromazine. Par rapport à cette dernière, elle aurait cependant un temps de latence plus long et une action proprement sédative moins forte, ce qui peut exiger, selon les syndromes, une posologie plus élevée.

II. — L'éventail d'activité est peut-être moins ouvert que celui de la chlorpromazine, encore que le déficit en effet inhibiteur soit compensé par une action anti-dépressive nettement supérieure.

A) Dans le cadre des ÉTATS CHRONIQUES, rappelons que la proportion d'environ 40 % d'améliorations satisfaisantes que nous avons obtenues dans des syndromes psychotiques réfractaires divers, si elle ne doit pas être prise au pied de la lettre, reste significative. Elle souligne l'intérêt de la thioridazine dans les psychoses chroniques rebelles, même lorsqu'elles sont au terme d'une très ancienne évolution.

Pour tenter cependant de dégager les meilleures indications parmi les syndromes chroniques, nous formulerons les remarques suivantes :

— Les délires chroniques où les troubles s'expriment surtout en phénomènes psycho-sensoriels sont, d'une façon générale, très favorablement influencés.

— Les délires chroniques et plus encore les simples altérations de la personnalité où prévalent les troubles du caractère et du comportement, les difficultés d'adaptation et les conflits socio-familiaux, constituent également une indication très intéressante. Elle peut être étendue aux difficultés du même ordre existant chez les débiles mentaux et les comitiaux.

— Parmi les psychoses discordantes, ce sont sans doute les formes paranoïdes qui réagissent le mieux à la thioridazine comme à la plupart des neuroleptiques. Il est cependant intéressant de noter les améliorations obtenues, dans quelques cas, pour des aspects avec activité autistique réduite ou inexprimée et prédominance des troubles de l'affectivité, de la restriction des intérêts et de l'apragmatisme, formes qui réagissent habituellement mieux aux phénothiazines stimulantes.

B) Dans le cadre des ÉTATS AIGUS.

— Ce sont indiscutablement les tableaux dépressifs compréhensibles, aussi bien névrotiques que psychotiques réactionnels, dans lesquels on obtient les meilleurs résultats.

— Les bouleversements aigus de la conscience, états confusionnels ou bouffées délirantes polymorphes par exemple, nous sont apparus moins accessibles à la thioridazine. Il en est de même des grandes altérations de l'humeur, mélancolie et surtout manie endogènes.

La thioridazine n'est pas dépourvue d'intérêt dans ces indications, mais elle reste sans commune mesure avec les thérapeutiques classiques : sismothérapie, neuroleptiques injectables et thymo-analeptiques. Nous nous sommes personnellement orienté vers l'association médicamenteuse, considérant ici la thioridazine comme un traitement d'appoint ou de relais intéressant en raison de ses propriétés originales.

III. — L'originalité de l'apport de la thioridazine à la thérapeutique psychiatrique nous paraît provenir de deux caractéristiques essentielles du produit :

— La prévalence — on pourrait presque dire la sélectivité — de l'action sur l'humeur au détriment de l'effet proprement sédatif. On observe une régularisation, une stabilisation de l'humeur qu'on pourrait qualifier d'effet « normo-thymique » et dont l'aspect anxiolytique n'est lui-même, semble-t-il, qu'une conséquence.

Comme le rappellent J. Delay et P. Deniker [13] :

« On peut considérer que l'activité des principaux médicaments psychiatriques vis-à-vis des processus psychotiques est avant tout une action de type *syndromique* (...).

« Cette conception qui lie de façon plus ou moins spécifique l'activité de chaque médication à tel ou tel type de troubles mentaux — aussi appelés " symptômes-cibles " — conduit logiquement à rechercher des associations thérapeutiques et des combinaisons de méthodes dans le but de réaliser un traitement plus complet de la personnalité morbide. »

Dans cette optique, il semble que l'introduction de la thioridazine puisse aller dans le sens de l'individualisation du traitement et de la recherche de la spécificité dans l'articulation des effets thérapeutiques avec les modalités d'expression des troubles mentaux.

— L'excellente tolérance générale, et surtout la discrétion de l'effet d'inhibition psycho-motrice, qui, joints à une activité thérapeutique satisfaisante, ouvrent à la thioridazine un large champ d'activité : celui des traitements d'entretien.

C'est à cette phase du traitement que se pose avec le plus d'acuité le problème de la réadaptation sociale. Celle-ci peut être entravée par les « comportements de passivité » dans l'étiologie desquels un rôle important est souvent joué par les neuroleptiques, qu'on ne peut pourtant interrompre sous peine de rechute.

La possibilité de prendre le relais par un produit capable de maintenir l'effet thérapeutique sans gêner la reprise d'une activité normale suffirait à faire l'intérêt de la thioridazine.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse
DELAY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. Achaintre (A.), Broussolle (P.), Florio (Mlle) et Pauget (Mlle). — Variations pondérales et neuroplégiques. Etude de 394 courbes de poids. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1960, *118*, t. I, 781-788.)

2. Azima (H.), Durost (H.), Arthurs (D.). — The effect of thioridazine (Mellaril) on mental syndromes. Comparison with chlorpromazine and promazine. (*Canad. Med. Ass. J.*, 1959, *31*, 549-553.)

3. Bergouignan (M.), Demangeat (M.), Seilhean. — Une nouvelle phénothiazine, la thioridazine, au banc d'essai de la clinique psychiatrique. (*J. Méd. Bordeaux*, 1960, 376-383.)

4. Boissier (J.R.). — L'apport de la pharmacologie expérimentale à l'étude des neuroleptiques et des tranquillisants. (*Actualités Pharmacologiques*, 1959, *12*, 1-69.)

5. Boissier (J.R.). — Neuroleptiques et catatonie expérimentale. (*Thérapie*, 1960, *15*, 73-77.)

6. Boissier (J.R.), Mouille (P.), Simon (P.). — Action pharmacologique d'un nouveau neuroleptique phénothiazinique : la thioridazine (TP 21). (*Thérapie*, 1959, *14*, 793-803.)

7. Christe (R.). — Modifications humorales pendant les cures de largactil. (*L'Encéphale*, 1956, *45*, 945-948.)

8. Courvoisier (S.). — Sur les propriétés pharmacodynamiques de la chlorpromazine en rapport avec son emploi en psychiatrie. (*L'Encéphale*, 1956, *45*, 1248-1257.)

9. Courvoisier (S.), Fournel (J.), Ducrot (R.), Kolsky (M.), Koetschet (P.). — Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine (4560 RP). (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1953, *92*, 305-361.)

10. Daumezon (G.), Huguet (P.E.). — Réticence pathologique. (In *Encycl. Méd. Chir. Psychiatrie*, 37130 L10, Paris, 1961.)

11. Delay (J.), Deniker (P.). — Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. (*Le Congrès des Al. et Neurol. de Langue Fr.*, Luxembourg, juillet 1952 ; — In *C.R. du Congrès*, Paris, Masson éd., 503-513.)

12. Delay (J.), Deniker (P.). — Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. (*Rapport au Symp. Intern. sur les Médicaments Psychotropes*, Milan, mai 1957 ; — In *Psychotropic Drugs*, Elsevier ed., 1957, 485-501.)

13. Delay (J.), Deniker (P.). — Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes. (Paris, Masson éd., 1961.)

14. Delay (J.), Deniker (P.), Berges (J.). — Mimique et neuroleptiques (analyse des modifications motrices et toniques de la face produites par la thiopropérazine). (*La Presse Méd.*, 1960, *68*, 2071-2074.)

15. Delay (J.), Deniker (P.), Bourguignon (A.), Lemperière (T.). — Complications d'allure extra-pyramidale au cours des traitements par la chlorpromazine et la réserpine. (*L'Encéphale*, 1956, *45*, 1093-1098.)

16. Delay (J.), Deniker (P.), Green (A.), Mordret (Mlle M.Y.). — Le syndrome excito-moteur provoqué par les médicaments neuroleptiques. (*La Presse Méd.*, 1957, *65*, 1771-1774.)

17. Delay (J.), Deniker (P.), Harl (J.M.). — Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560 RP). (*Ann. Méd. Psychol.*, 1952, *110*, t. 2, 112-117.)

18. Delay (J.), Deniker (P.), Ropert (R.), Beek (H.), Barande (R.), Eurieult (M.). — Syndromes neurologiques expérimentaux et thérapeutique psychiatrique : I. Effets neurologiques d'un nouveau neuroleptique majeur, le 7843 RP. — II. Effets psychiques et thérapeutiques d'un nouveau neuroleptique majeur, le 7843 RP. Etude polygraphique. (*La Presse Méd.*, 1959, *67*, 123-126 et 201-203.)

19. Delay (J.), Pichot (P.), Lemperière (T.), Elissalde (B.). — Essais cliniques d'un nouveau neuroleptique, la thioridazine. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1959, *117*, t. I, 724-729.)

20. Deshaies (G.), Richardeau (Mme N.) et Dechosal (Mme F.). — Chlorpromazine et réserpine en psychiatrie. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1957, *115*, t. I, 417-476.)

21. Ey (H.), Faure (H.), Rappard (P.). — Les réactions d'intolérance vis-à-vis de la chlorpromazine. (*L'Encéphale*, 1956, *45*, 790-796.)

22. Fleeson (W.), Glueck (B.), Heistad (G.), King (J.E.), Lykken (D.), Meehl P.), Mena (A.). — The ataraxic effect of two phenothiazine drugs on an outpatient population. (*Univ. Minnesota Med. Bull.*, 1958, *29*, 274.)

23. Flugel (F.), Bente (D.), Molitoris (B.). — Zur Stellung des Thioridazin in der Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen. (*Med. Exp.*, 1960, *2*, 153-157.)

24. Fulton (A.). — A practical approach to the treatment of mental and emotional disorders. (*Scientific Exhibit. Kansas City Southwest Med. Conference*, Kansas City, Miss., octobre 1959.)

25. Henne (M.), Tonnel (M.), Henne (S.). — Résultats personnels de l'usage de la thioridazine. Essais de fortes doses. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1961, *119*, 324.)

26. Hollister (L.E.), Barthel (C.A.). — Changes in the electroencephalogram during chronic administration of tranquilizing drugs. (*Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1959, *11*, 792-795.)

27. Hollister (L.E.), Traub (L.), Prusmack (J.J.). — Use of thioridazine for intensive treatment of schizophrenics refractory to other tranquilizing drugs. (*J. Neuropsychiat.*, 1960, *1*, 200-204.)

28. Judah (L.), Murphree (O.), Seager (L.). — Psychiatric response of geriatric-psychiatric patients to Mellaril (TP 21 Sandoz). (*Am. J. Psych.*, 1959) *115*, 12.)

29. Keup (W.). — Effect of phenothiazine derivatives on liver function. (*Dis. Nerv. Syst.*, 1959, *20*, 161-175.)

30. Kinross-Wright (J.). — Evaluation of a new tranquilizing drug : thioridazine. (*Scientific Exhibit Interim Meeting*, American Medical Association, Minneapolis, Minn., 2-5 décembre 1958.)

31. Kinross-Wright (J.). — Newer phenothiazine drugs in treatment of nervous disorders. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1959, *170*, 1283-1288.)

32. Kral (V.A.). — The use of thioridazine (Mellaril) in aged people. (*Canad. Med. Ass. J.*, 1961, *84*, 152.)

33. Labhardt (F.). — Technik, Nebenerscheinungen und Komplikationen der Largactiltherapie. (*Largactil Symposion*, Basel, novembre 1953 ; — *Schweiz. Arc. Neurol. und Psych.*, 1953, *73*, 309-338.)

34. Lambert (P.A.), Revol (L.). — Classification psycho-pharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Indications thérapeutiques générales dans les psychoses. (*La Presse Méd.*, 1960, *68*, 1509-1511.)

35. Le Guillant et coll. — Le syndrome neuroleptique : étude clinique et psychotechnique. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1957, *115*, t. I, 316-326.)

36. May (R.H.), Selymes (P.), Weekley (R.D.), Potts (A.M.). — Thioridazine therapy : results and complications. (*J. Nerv. Ment. Dis.*, 1960, *130*, 230-234.)

37. Mayer (K.). — Klinische und pharmakopsychologische Untersuchungen zur therapeutischen Wirkungsweise von Phenothiazinen. (*Medizinische,* 1959, 733-736.)

38. Pauig (P.M.), Deluca (M.A.), Osterheld (R.G.). — Thioridazine hydrochloride in the treatment of behavior disorders in epileptics. (*Am. J. Psychiat.,* 1961, *117,* 832.)

39. Py (O.), Mathieu (P.). — Galactorrhée et troubles du cycle menstruel au cours de traitements neuroleptiques. (*La Presse Méd.,* 1960, *68,* 765-766.)

40. Rémy (M.). — Essai d'un nouveau dérivé de la phénothiazine, le Melléril, en clinique psychiatrique. (*Schweiz. Med. Wschr.,* 1958, *88,* 1221-1225.)

41. Rémy (M.). — Expériences cliniques avec le Melleril. (*Communication au V^e^ Congrès Internation. de Psychothérapie,* Vienne, août 1961.)

42. Riser (M.), Gayral (L.), Stern (H.), Turnin (J.). — La thioridazine, médicament neuroleptique dérivé de la phénothiazine. (*La Presse Méd.,* 1960, *68,* 679-680.)

43. Sigwald (J.), Bouttier (D.), Courvoisier (S.). — Les accidents neurologiques des médications neuroleptiques. (*Rev. Neurol.,* 1959, *100,* 553-595.)

44. Steck (H.). — Le syndrome extra-pyramidal et diencéphalique au cours des traitements au largactil et au serpasil. (*Ann. Méd. Psychol.,* 1954, *112,* t. 2, 737-743.)

45. Taeschler (M.), Cerletti (A.). — Zur Pharmakologie von Thioridazin, Melleril. (*Schweiz. Med. Wschr.,* 1958, *88,* 1216-1220.)

46. Taeschler (M.), Cerletti (A.). — Effets de quelques dérivés de la phénothiazine sur des réactions motrices et émotionnelles du rat. (*J. Physiol.,* Paris, 1959, *51,* 873-878.)

47. Taeschler (M.), Fanchamps (A.), Cerletti (A.). — Zur Bedeutung verschiedener pharmakodynamischer Eigenschaften der Phenothiazinderivate für ihre klinische Wirksamkeit. (*Psychiatria und Neurologia,* 1960, *139,* 85-104.)

48. Torre (M.), Scarzella (R.), Zanalda (A.). — Modifications biochimiques subies par les malades traités avec la chlorpromazine. (*L'Encéphale,* 1956, *45,* 959-967.)

49. Vallat (J.N.), Lepetit, Texier (M.). — Diabète insipide au cours du traitement d'une schizophrénie par la chlorpromazine. (*J. Méd. Bordeaux,* 1955, p. 783.)

50. Weekley (R.D.), Potts (A.M.), Reboton (J.), May (R.H.). — Pigmentary retinopathy in patients receiving high doses of a new phenothiazine. (*A.M.A. Arch. Ophtal.,* 1960, *64,* 65-76.)

INDEX DES MEDICAMENTS CITES
NOMS DEPOSES

Acétate de désoxycorticostérone (D.O.C.A.) : Syncortyl.
Butyrophénone : Halopéridol.
Camphre-sulfonate de pipérazine : Solucamphre.
Carbamate de méthyl-pentynol : N-Oblivon.
Centrophénoxine : Lucidril.
Chlordiazépoxide (ou méthaminodiazépoxide) : Librium.
Chlorhydrate du m-éthylamino-éthanol-phénol-racémique : Effortil.
Chlorhydrate d'orphénadrine : Disipal.
Chlorpromazine : Largactil.
10-méthoxy-déserpidine : Décaserpyl.
Heptaminol : Heptamyl.
Imipramine : Tofranil.
Iproniazide : Marsilid.
Isocarbocazide : Marplan.
LA 956 : Deltamine.
Lévomépromazine : Nozinan.
Néosynéphrine : Néosynéphrine.
Nialamide : Niamide.
Nicéthamide : Coramine.
Phényléthylbarbiturate de quinidine : Natisédine.
Procalmadiol (ou méprobamate) : Equanil.
Prochlorpémazine : Témentil.
8228 RP : Lidépran.
Réserpine : Serpasil.
Thiopropérazine : Majeptil.
Thioridazine : Melleril.
Trihexyphénidyle : Artane.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 13

RAPPEL CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE 15

HISTORIQUE — PREMIERES PUBLICATIONS 19

ETUDE CLINIQUE : DONNEES D'ENSEMBLE 22

RESULTATS ET ANALYSE PAR CATEGORIES NOSOLOGIQUES 26

I — Etats aigus 32

A) Dysthymies 32
1) *Accès mélancolique* 33
2) *Dépression névrotique* 35
3) *Manie* 39

B) Bouffées délirantes 42

C) Confusion mentale 43

II — Etats chroniques 45

A) Dérèglements chroniques de l'humeur 45
1) *Mélancolie chronique* 45
2) *Manie chronique* 47

B) Etats schizophréniques 47

C) Délires chroniques 56
1) *Délires systématiques* 56
2) *Délires non systématiques avec activité hallucinatoire prévalente* . 59
3) *Paraphrénie* 62

D) Démences pré-séniles et séniles avec agitation 65

E) Arriération mentale 66
1) *Epileptiques et débiles mentales avec troubles du caractère* . . . 66
2) *Oligophrénies avec éréthisme psycho-moteur* 67

F) Personnalités psychopathiques avec troubles du comportement . . . 68

Tolerance et incidents 69

Le syndrome neuroleptique 79

Conclusions 83

Index bibliographique 87

Index des medicaments cites — Noms deposes 91

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, Rue Deparcieux, Paris XIV^e^